

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



D 4

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ³ : A61K 9/52, 31/22		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 82/ 01649 (43) Date de publication internationale: 27 mai 1982 (27.05.82)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR81/00148</p> <p>(22) Date de dépôt international: 18 novembre 1981 (18.11.81)</p> <p>(31) Numéro de la demande prioritaire: 80/24568</p> <p>(32) Date de priorité: 19 novembre 1980 (19.11.80)</p> <p>(33) Pays de priorité: FR</p> <p>(71) Déposant: DESHORS [FR/FR]; 38 bis, Rue d'Artois, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(71)(72) Déposant et inventeur: LARUELLE, Claude [FR/FR]; Avenue Bellevue, F-06270 Villeneuve Loubet (FR).</p> <p>(74) Mandataire: PINGUET, André; Capri, 21 bis, avenue Mozart, F-75016 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AT, CH, DE, FR (brevet européen), GB, LU, NL</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avec revendications modifiées.</i></p>	
<p>(54) Title: NEW GALENIC PREPARATION OF PHENOFIBRATE, METHOD FOR THE OBTENTION THEREOF, ITS APPLICATION AS A MEDICINE</p> <p>(54) Titre: NOUVELLE FORME GALENIQUE DU FENOFIBRATE, SON PROCEDE D'OBTENTION, SON APPLICATION COMME MEDICAMENT</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The medicine is formed with granules, each of them being comprised of a neutral core (saccharose + starch) covered with a first layer of phenofibrate admixed with an excipient, and with a second microporous outer layer of an edible polymer. The daily administration of one capsule of 250 mg instead of three doses of 100 mg allows to reduce the dosing and the number of administrations due to the progressive and retarded release of the phenofibrate. A minimum dose is maintained in the blood, high temporary concentrations are avoided and the total ingested quantity is reduced.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Le médicament est formé de granules constituées chacune d'un noyau neutre (saccharose + amidon) recouvert d'une première couche de sénofibrate en mélange avec un excipient, et d'une deuxième couche extérieure microporeuse d'un polymère comestible. L'administration d'une gélule de 250 mg par jour au lieu de trois prises de 100 mg permet ainsi de réduire le dosage et le nombre d'administrations grâce à la libération progressive et retardée du sénofibrate. On maintient une dose minimale dans le sang, on évite les fortes concentrations temporaires, et on réduit la quantité totale ingérée.</p>			

BAD ORIGINAL

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	KP	République populaire démocratique de Corée
AL	Australie	LI	Liechtenstein
BR	Brésil	LU	Luxembourg
CF	République Centrafricaine	MC	Monaco
CG	Congo	MG	Madagascar
CH	Suisse	MW	Malawi
CM	Cameroun	NL	Pays-Bas
DE	Allemagne, République fédérale d'	NO	Norvège
DK	Danemark	RO	Roumanie
FI	Finlande	SE	Suède
FR	France	SN	Sénégal
GA	Gabon	SL	Union soviétique
GB	Royaume-Uni	TD	Tchad
HU	Hongrie	TG	Togo
JP	Japon	US	Etats-Unis d'Amérique

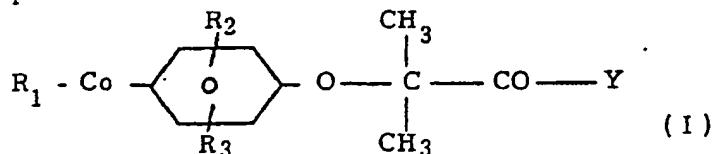
- 1 -

Nouvelle forme galénique du fénofibrate, son procédé d'obtention,
son application comme médicament.

La présente invention concerne une nouvelle forme galénique du fénofibrate (DCI) et/ou de ses dérivés, son procédé d'obtention et les médicaments comprenant cette forme.

On rappelle que le fénofibrate est le para-(4-chlorobenzoyl)-phénoxyisobutyrate d'isopropyle. Dans la présente demande, on désigne par l'expression "fénofibrate et ses dérivés" les composés de

formule I



10 dans laquelle R_1 représente un groupement phényle ou un groupement phényle substitué par un ou plusieurs $-\text{CH}_3$, CF_3 ou halogènes (notamment fluor, chlore ou brome),

15 R_2 et R_3 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène (de préférence fluor, chlore ou brome), un groupement alkyle ou alkoxy ayant 1 à 5 C ou un groupement $-\text{CF}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{SOCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ou $-\text{OH}$, et

Y représente un groupement $-\text{OH}$, un groupement alkoxy inférieur, de préférence en $\text{C}_1 - \text{C}_4$, un groupement $-\text{NR}_4\text{R}_5$, un groupement $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_4\text{R}_5)$ ou un groupement $-\text{O-alkylène-NR}_4\text{R}_5$, 20 l'alkylène ayant notamment 2 à 6 atomes de carbone R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentant chacun un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en $\text{C}_1 - \text{C}_5$, un groupement cycloalkyle en $\text{C}_3 - \text{C}_7$, de préférence en $\text{C}_5 - \text{C}_6$, un groupe aryle ou aryle substitué sur le reste aromatique par un ou plusieurs groupements halogènes, méthyle ou $-\text{CF}_3$.

ou bien R_4 et R_5 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, soit un groupe n-hétérocyclique ayant 5 à 7 sommets pouvant renfermer un second hétéroatome choisi parmi N, O et S, et pouvant être substitué, soit un reste amide dérivé de la lysine ou de



cystéine.

Bien entendu, l'expression fénofibrate et ses dérivés¹¹ englobe en outre les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, susceptibles d'être obtenus au départ des composés de formule I.

5 Les composés de formule I, ainsi que ces sels d'addition, sont connus et décrits notamment par le brevet français 69 39954 (No. de publication 2.035.821) et son certificat d'addition 72 36165 (No. de publication 2.157.853).

10 On sait que le fénofibrate est utilisé pour le traitement des hyperlipidémies, hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte. Ainsi, on peut observer chez l'homme soumis à un traitement par le fénofibrate, à raison de 300 à 400 mg par jour, une réduction de la cholestérolémie de 20 à 25% et une réduction de la triglycéridémie de 40 à 50%.

15 Cette action significative se manifeste dès le premier mois de traitement et persiste après 30 mois de traitement.

En raison de leur fréquence (4 à 5 % de la population) et de leur rôle dans la génèse de l'artériosclérose, les hyperlipidémies contribuent à l'augmentation du risque statistique d'accident vasculaire, 20 en particulier coronarien.

D'une manière générale, le traitement des hyperlipidémies par le fénofibrate constitue un traitement symptomatique à long terme non dénué de risques.

25 Dans un article intitulé "Drug Plasma Levels and Hypocholesterolemic Effect of Fenofibrate in Patients with Type IIa Hyperlipoproteinemia", publié dans la revue "Current Therapeutic Research", vol. 26, No. 3, sept. 1979, les auteurs P. Drouin, L. Méjean, D. Lambert, J. P. Sauvanet, et G. Derby, de l'Université de Nancy I, Inserm U. 59, et C. Tourne et E. Wulfert du Centre de Recherches des 30 Laboratoires Fournier à Dijon, disent : "... l'effet hypcholestérolémiant du fénofibrate est démontré avec des taux plasmatiques allant de moins de 5 µg/ml jusqu'à 35 µg/ml..." et on peut lire un peu plus



- 3 -

loin : . . ."En regard des incertitudes des réactions défavorables dans les traitements à long terme, les cliniciens doivent établir et maintenir le taux plasmatique le plus bas compatible avec un effet thérapeutique optimal. Dans le cas du fénofibrate, il est évident que les taux plasmatiques circulant ne doivent pas dépasser 10 μ g/ml.

En particulier, on a pu relever des cas d'atteinte hépatique, de troubles digestifs et intestinaux.

En outre, le risque de lithiase biliaire induit par la prise de fénofibrate n'est pas à exclure.

10 Il était donc utile de chercher à réduire les doses administrées.

Usuellement, le fénofibrate est présenté sous forme de gélules dosées à 100 mg de principe actif : la posologie journalière moyenne est de 300 à 400 mg, parfois 500 mg.

15 La présente invention a pour objet une nouvelle forme galénique permettant de réduire le dosage et le nombre d'administrations grâce à la libération progressive et retardée de fénofibrate et/ou de ses dérivés. Cette forme est remarquable en ce qu'elle est constituée par des granules comprenant une ame neutre constituée d'un grain 20 d'un excipient inerte comprenant au moins un constituant choisi parmi le saccharose et le lactose, éventuellement en mélange avec de l'amidon, ladite ame neutre étant revêtue d'une première couche contenant le fénofibrate et/ou ses dérivés en mélange avec un excipient pour la première couche comprenant au moins un premier constituant choisi 25 parmi le talc, la silice et leurs mélanges, et un second constituant qui est l'acide stéarique, puis d'une seconde couche, ou couche externe, constituée par une enveloppe microporeuse comprenant au moins un polymère compatible avec l'administration par voie orale.

Dans un mode de réalisation particulier, l'ame neutre est 30 constituée par du saccharose, du lactose ou leurs mélanges.

Parmi les polymères compatibles avec l'administration orale, on citera notamment les polymères naturels et/ou synthétiques



- 4 -

appartenant à la classe constituée par la gomme laque, la gomme arabique, la gélatine des éthers ou esters de cellulose tels que l'éthyl-cellulose, l'acétophtalate de cellulose ou le triacétate de cellulose, le polyoxyéthylène glycol, les polyméthacrylates, les copolymères styrène 5 - acrylonitrile et le polyvinyl pyrrolidone, en enveloppes successives.

Selon un autre mode de réalisation particuliers, l'âme neutre peut être un mélange comprenant de 20 à 60% en poids de saccharose et/ou de lactose et de 1 à 40% en poids d'amidon. Ces proportions sont exprimées par rapport au poids total de la nouvelle forme 10 galénique.

Selon une forme de réalisation de l'invention, la nouvelle forme galénique contient de 0,01 à 1 % environ, et en particulier de 0,1 à 0,5 % en poids, d'acide stéarique, de 5 à 15% en poids de talc et de 2 à 10 % en poids de silice desséchante. En outre, l'âme neutre 15 peut comprendre des adsorbats de fénibrate et/ou ses dérivés.

Généralement, la nouvelle forme galénique telle que définie précédemment contient par rapport à son poids total, de 25 à 55% environ en poids de fénofibrate et/ou de ses dérivés, et de 2 à 10 % environ en poids de polymère constituant la couche externe, le reste étant 20 constitué par les autres excipients inertes, présents par exemple dans une proportion de 40 à 70% environ.

Par rapport au poids total, l'âme neutre représente généralement de 15 à 60 %.

Généralement, le grain constituant l'âme neutre a des 25 dimensions de l'ordre de 0,1 à 0,5 mm, et les —— granules, objet de l'invention, ont des dimensions n'excédant pas 2 mm environ, ces dimensions variant par exemple de 1 mm à 2 mm dans la plupart des cas.

Il convient de remarquer que la première couche, telle 30 que définie ci-dessus, peut être elle-même composée de plusieurs sous-couches (généralement pas plus de 4) obtenues par applications successives de fénofibrate et/ou de ses dérivés et du ou des excipients



- 5 -

pour ladite première couche.

Bien entendu, l'invention n'est pas limitée à des granules ayant des proportions déterminées de polymère ou un nombre déterminé desdites sous-couches, car un des intérêts de la nouvelle forme de l'invention est de réaliser un médicament ayant un effet retard contrôlé par le mélange de granules ayant différentes vitesses de libération de fénofibrate et/ou de ses dérivés.

L'invention a également pour objet un procédé d'obtention de la nouvelle forme galénique remarquable en ce qu'on prépare au préalable par granulation, les —— granules neutres, qu'on les sèche et les tamise, qu'on imprègne ces —— granules avec une solution de fénofibrate et/ou de ses dérivés, qu'on enrobe ensuite lesdits granules avec ledit excipient pour la première couche, qu'on répète, si désiré, les opérations d'imprégnation de fénofibrate et d'enrobage, puis qu'on forme l'enveloppe microporeuse par revêtement à l'aide dudit polymère en solution dans un solvant.

Pour le fénofibrate et le polymère, on utilise notamment un solvant organique pharmaceutiquement acceptable, tel que l'éthane ou l'acétone.

De plus, la présente invention a pour objet des médicaments comprenant la nouvelle forme d'administration du fénofibrate et/ou de ses dérivés, sous forme de granules actifs éventuellement mélangés à des granules neutres non enrobés de polymère afin d'obtenir une concentration prédéterminée en fénofibrate et/ou de ses dérivés, cet ensemble de granules étant présenté sous forme de gélules, de comprimés, de suppositoires, de sirop, de granulés ou de poudre.

L'ensemble des caractéristiques et avantages de l'invention seront mieux compris par l'homme de l'art en se référant à la description qui va suivre de modes de réalisation particuliers pris à titre d'exemples non limitatifs de la nouvelle forme galénique, de son procédé et de ses applications thérapeutiques, en particulier en relation avec les contrôles pharmacologiques et cliniques effectués



- 6 -

en utilisant la nouvelle forme galénique.

Exemple de Préparation de la Nouvelle Forme Galénique

On indique ci-après un exemple de fabrication correspondant à 100 000 gélules dosées à 250 mg.

5 1) Formule de fabrication

. Fénofibrate.....	25	kg
. Saccharose, amidon, gomme laque, talc, silice desséchante, acide stéarique.....	27,5	kg
. Alcool éthylique absolu.....	q s	

10 10 Les proportions des divers excipients sont les suivantes :

- saccharose.....	13	kg
- amidon.....	6	kg
- talc.....	3,5	kg
- silice.....	2,5	kg
- acide stéarique.....	0,5	kg
- gomme laque.....	2	kg

15 On mélange et granule l'amidon de maïs et le saccharose puis on tamise et on turbine longuement les grains de façon à les rendre parfaitement sphériques. On tamise à nouveau et on sèche parfaitement.

20 Dans un mélangeur en acier inoxydable, on projette sur les émulsions neutres ainsi obtenues, une solution alcoolique de fénofibrate.

25 On réalise ensuite la première couche en incorporant à ces granules une partie du mélange des autres excipients (à l'exception de la gomme laque) puis on recommence la pulvérisation de fénofibrate, cet enrobage étant recommandé plusieurs fois avec tamisage et séchage si nécessaire entre chaque sous-couche.

30 Lorsque la première couche contenant le principe actif est terminée, on réalise la couche extérieure microporeuse, en projetant sur les granules la gomme laque en solution dans l'alcool éthylique absolu, en quantité suffisante pour imprégner l'ensemble des granules.

On sèche ensuite soigneusement en éliminant l'alcool éthylique



- 7 -

restant, on tamise à nouveau et on contrôle comme ci-après le titre des granules obtenus avant de mettre en gélules, après avoir ajusté éventuellement le titrage par addition et homogénéisé avec des granules neutres pour arriver au titrage désiré.

5 En opérant de façon analogue à celle décrite dans l'exemple précédent, on a préparé des granules selon l'invention en remplaçant la gomme laque par la polyvinylpyrrolidone ou par un polyméthacrylate.

10 On a également préparé des granules selon l'invention dans lesquels l'âme neutre est exclusivement constituée de saccharose ou de lactose.

Mesure de la Libération du Fénofibrate

Avec les granules de l'invention, on peut par exemple assurer une libération retardée de fénofibrate théorique :

15 . 1ère heure : libération égale à 40 %
 . 4è heure : libération égale à 80 %
 . 8è heure : libération égale à 100 %

Pour contrôler cette caractéristique, on utilise un appareil à délitement dans lequel on met en contact une quantité de granules correspondant à environ 250 mg de principe actif avec des liquides artificiels, l'appareil permettant de maintenir une agitation constante et une température constante de $37^{\circ} + 0,5^{\circ}$ C. Les liquides artificiels sont des solutions tamponnées à pH successifs utilisées selon le schéma ci-dessous.

25	Période	Solutions	Temps de libération	pH	% de principe actif
	1	25 ml liquide gastrique	1 h (1e heure)	1,5	40%
	2	25 ml liquide intestinal	1 h (2e heure)	4,5	> 40%
	3	25 ml liquide intestinal	2 h (3&4e heu)	6,9	80%
30	4	25 ml liquide intestinal	2 h (5&6 heur)	6,9	> 80%
	5	25 ml liquide intestinal	2 h (7&8e heu)	7,2	100%



Mesure de Biodisponibilité de la Nouvelle Présentation

Afin de préciser l'intérêt pratique de la nouvelle présentation galénique, il est indispensable de vérifier que la mise à disposition du fénofibrate par la nouvelle présentation conduit à un taux plasmatique d'acide fénofibrique, chez l'homme ayant une signification thérapeutique.

Dans le cadre de la présente invention, il était donc nécessaire de vérifier la bioéquivalence de la forme connue et de la nouvelle présentation et d'effectuer une étude pharmacocinétique.

La technique de dosage selon Desager (Journal of Chromatography, 1978, p. 160-64) du métabolite principal, l'acide fénofibrique, utilise la chromatographie liquide à haute pression : l'étoalon interne étant l'acide cloribrique, métabolite principal du clofibrate (DCI).

Selon Desager (Int. J. Clin. Pharmacology - 1978 - p. 570-74) un traitement au long cours par le fénofibrate à raison de 300 à 600 mg par jour en 3 à 6 prises conduit à une concentration à l'équilibre du métabolite actif voisine de 10 microgrammes par litre de plasma.

Toutefois, comme cela a été rappelé ci-dessus, il est établi que l'activité thérapeutique du fénofibrate est obtenue lorsque la concentration à l'équilibre se situe dans l'intervalle 5 à 10 microgrammes par litre de plasma.

Ce résultat à l'équilibre est obtenu par la forme galénique nouvelle du fénofibrate présenté en granules lorsque la concentration est de 200 à 300 mg, préférentiellement 250 mg, de principe actif.

Des tests ont été pratiqués sur sept sujets. Les sujets ont ingéré chaque matin à 8h une gélule de 250 mg de fénofibrate retard selon l'invention. Les analyses ont été pratiquées à partir du onzième jour et ont donné les résultats suivants (moyenne des 7 sujets) :

11 ^e jour	8 heures	3,88 μ g/ml
30	9 heures	4,25 "
	10 "	6,25 "
	11 "	6,95 "



- 9 -

	11 ^e jour	12 heures	7,76 μ g/ml
	13 "		8,9 "
	14 "		8,83 "
	16 "		8,15 "
5	18 "		7,5 "
	20 "	~~	5,8 "
	12 ^e jour	8 heures	3,95 μ g/ml
	12 "		8,46 "
	20 "		6,57 "
10	13 ^e jour	8 heures	3,43 μ g/ml
	12 "		8,43 "
	20 "		5,76 "

Ces résultats sont rassemblés sur le graphique donné en annexe à la présente description. Pour le 12^e et le 13^e jour, la courbe est simplifiée en raison du moindre nombre de relevés. On constate un bon étalement dans le temps du taux plasmatique circulant. Le taux ne dépasse pas 10 μ g/ml et ne descend pas en-dessous de 3,5. En particulier, dans la journée, le taux reste au-dessus de 6 , de 8 h à 20 heures.

20 La nouvelle forme galénique permet donc d'obtenir, avec une seule prise quotidienne et une diminution notable de la quantité de principe actif ingéré, un effet préférable à celui obtenu à l'aide des traitements classiques.

25 Par conséquent, on peut affirmer que la nouvelle forme galénique conduit à un nouveau médicament, remarquable, d'un maniement plus aisé et dont les effets secondaires liés à son utilisation sont diminués.

Bien entendu, l'homme de l'art pourra trouver d'autres 30 avantages et variantes de l'invention, en particulier en ce qui concerne le procédé d'obtention des granules ou les modifications de dosage, sans pour cela sortir du cadre et de la portée de la présente invention.



- 10 -

REVENDICATIONS

1. Nouvelle forme galénique du fénofibrate et/ou de ses dérivés, caractérisé en ce qu'elle est constituée par des granules comprenant une ame neutre constituée d'un grain d'un excipient inerte comprenant au moins un constituant choisi parmi le saccharose et le lactose, éventuellement en mélange avec de l'amidon, ladite ame neutre étant revêtue d'une première couche contenant le fénofibrate et/ou ses dérivés en mélange avec un excipient pour la première couche comprenant au moins un premier constituant choisi parmi le talc, la silice et leurs mélanges, et un second constituant qui est l'acide stéarique, puis d'une seconde couche, ou couche externe constituée par une enveloppe microporeuse comprenant au moins un polymère compatible avec l'administration par voie orale.
- 15 2. Nouvelle forme galénique selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit polymère appartient à la classe constituée par la gomme laque, la gomme arabique, la gélatine, les éthers et esters de cellulose, tels que l'éthylcellulose, l'acétophtalate de cellulose ou le triacétate de cellulose, le polyéthylèneglycol, les poly-méthacrylates, les copolymères styrène-acrylonitrile et la polyvinyl-pyrrolidone.
- 25 3. Nouvelle forme galénique selon une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que ledit polymère représente une proportion en poids variant de 2 à 10 % environ.
- 30 4. Nouvelle forme galénique selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient environ de 25 à 55 % de fénofibrate et/ou de ses dérivés.
5. Nouvelle forme galénique selon une des revendications précédentes,



- 11 -

caractérisée en ce que les excipients autres que le polymère, représentent de 40 à 70 % en poids environ.

6. Nouvelle forme selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'âme neutre représente 15 à 60 % du poids total.

5

7. Nouvelle forme selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la première couche contient en poids de 5 à 15 % de talc, de 2 à 10 % de silice et de 0,01 à 1 % d'acide stéarique, par rapport au poids total de la composition.

10

8. Nouvelle forme selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'âme neutre comprend des adsorbats de fénofibrate et/ou de ses dérivés.

15

9. Procédé d'obtention de la nouvelle forme galénique selon une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on prépare au préalable par granulation les granules neutres, qu'on les sèche et les tamise, qu'on imprègne ces— granules avec une solution de fénofibrate et/ou de ses dérivés, qu'on enrobe ensuite lesdits— granules avec ledit excipient pour la première couche, qu'on répète, si désiré, les opérations d'imprégnation de fénofibrate et d'enrobage, puis qu'on forme l'enveloppe microporeuse par revêtement à l'aide dudit polymère en solution dans un solvant.

20

10. Médicaments caractérisés en ce qu'ils comprennent la nouvelle forme galénique d'administration du fénofibrate et/ou de ses dérivés sous forme de granules conformes à une des revendications 1 à 8, les dits granules étant éventuellement mélangés avec granules neutres non enrobés de polymère afin d'obtenir une concentration prédéterminée en fénofibrate et/ou de ses dérivés.

25

30



- 12 -

11. Médicaments selon la revendication 10, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme de gélules contenant 200 à 300 mg de fénofibrate.
- 5 12. Médicaments selon la revendication 10, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme de comprimés, de suppositoires, de sirop, de granulés, ou de poudre.



- 13 -

REVENDICATIONS MODIFIEES
(reçues par le Bureau international le 16 avril 1982 (16.04.32))

1. Nouvelle forme galénique du fénofibrate et/ou de ses dérivés, caractérisée en ce qu'elle est constituée par des granules comprenant chacune une âme neutre constituée d'un grain d'un excipient inerte, représentant 15 à 60% du poids total et comprenant au moins un constituant choisi parmi le saccharose et le lactose, éventuellement en mélange avec de l'amidon, ladite âme neutre étant revêtue d'une première couche contenant le fénofibrate et/ou ses dérivés représentant 25 à 55% du poids total en mélange avec un excipient pour la première couche comprenant au moins un premier constituant choisi parmi le talc, la silice et leurs mélanges, et un second constituant qui est l'acide stéarique, puis d'une seconde couche, ou couche externe constituée par une enveloppe microporeuse comprenant au moins un polymère compatible avec l'administration par voie orale, représentant une proportion en poids variant de 2 à 10% environ, appartenant à la classe constituée par la gomme laque, la gomme arabique, la gélatine, les éthers et esters de cellulose, tels que l'éthylcellulose, l'acétophthalate de cellulose ou le triacétate de cellulose, le polyéthylèneglycol, les poly-méthacrylates, les copolymères styrène-acrylonitrile et le polyvinyl-pyrrolidone, les excipients autres que le polymère, représentant de 40 à 70% en poids environ.
2. Nouvelle forme selon la revendication 1, caractérisée en ce que la première couche contient en poids de 5 à 15% de talc, de 2 à 10% de silice et de 0,01 à 1% d'acide stéarique, par rapport au poids total de la composition.
3. Nouvelle forme selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'âme neutre comprend des adsorbats de fénofibrate et/ou de ses dérivés.



4. Procédé d'obtention de la nouvelle forme galénique selon une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on prépare au préalable par granulation les granules neutres, qu'on les sèche et les tamise, qu'on imprègne ces granules avec une solution de fénofibrate et/ou de ses dérivés, qu'on enrobe ensuite lesdits granules avec ledit excipient pour la première couche, qu'on répète, si désiré, les opérations d'imprégnation de fénofibrate et d'enrobage, puis qu'on forme l'enveloppe microporeuse par revêtement à l'aide dudit polymère en solution dans un solvant.
10
5. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend la nouvelle forme galénique d'administration du fénofibrate et/ou de ses dérivés sous forme de granules conformes à une des revendications 1 à 3, lesdits granules étant éventuellement mélangés avec des granules neutres non enrobés de polymère afin d'obtenir une concentration prédéterminée en fénofibrate et/ou de ses dérivés.
15
6. Médicament selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'il se présente sous forme de gélules contenant 200 à 300 mg de fénofibrate.
20



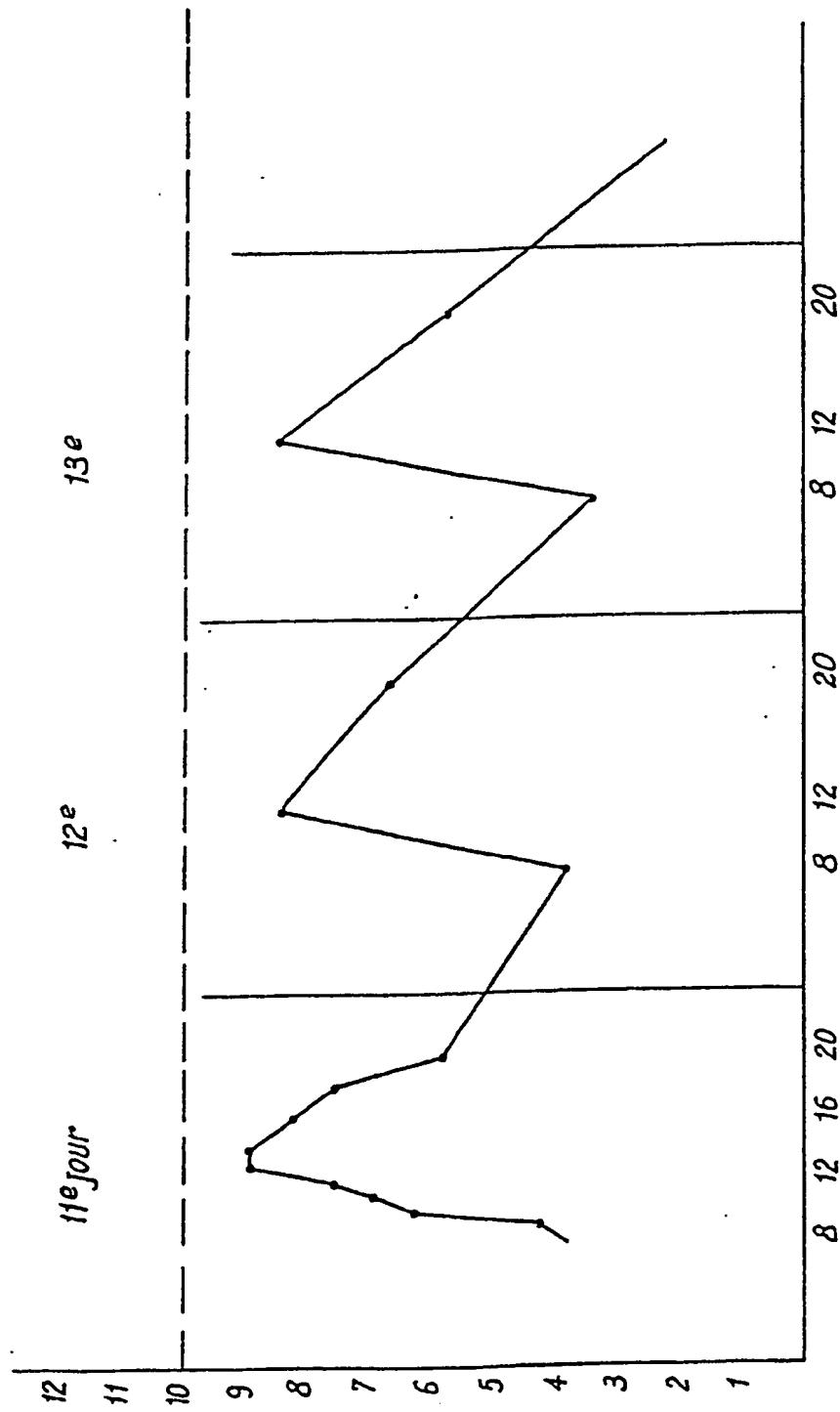
s

NOTE DE L'EDITEUR

Les revendications modifiées n'ont pas été présentées conformément à l'Instruction administrative 205.

En l'absence de toute spécification de la part du déposant, entre les revendications originales et modifiées, ces revendications sont publiées telles que déposées et telles que modifiées.

1/1



FEUILLE DE REMPLACEMENT

Copied from 98900600 on 15-12-2003



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 81/00148

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ²

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC
Int.Cl.³ A 61 K 9/52; A 61 K 31/22

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ⁴

Classification System ¹	Classification Symbols
Int.Cl. ³ :	A 61 K 9/00; A 61 K 31 /00
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ³	

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴

Category ⁸	Citation of Document, ¹⁵ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
Y	Arzneimittel-Forschung, vol. 26, no. 5, 1976. Editio Cantor (Aulendorf, DE): R.R. Brodie et al.: "Antilipidemic Drugs", pages 896-901, see page 897, left-hand column, "3.3. S. cides with man", paragraph 2	1
D,Y	FR, A, 2157853, (LABORATORIEN FOURNIER) 8 June 1973, see the claims; page 2, lines 26-36	1
Y	FR, A, 2432313, (FOULHOAX) 29 February 1980, see the claims	1-3,5-7, 10,12
Y	FR, A, 2313915 (CORNEILLE) 7 January 1977, see the claims	1-3,5-7,10, 12
Y	FR, A, 2390959, (PRUGNAUD) 15 December 1978, see claims 5, 10-15	1-3,5-7, 10, 12
Y	US, A, 2963402, (NALIN et al.), 6 December 1960, see claims; column 2, line 32 - column 4, line 3	1-3,5-7,10,12
Y	FR, A, 1347413, (ITALNYSSCO), 18 November 1963, see the abstract	1,2

* Special categories of cited documents: ¹⁵

"A" document defining the general state of the art

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document cited for special reason other than those referred to in the other categories

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but on or after the priority date claimed

"T" later document published on or after the international filing date or priority date and not in conflict with the application, but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search ¹
5 February 1982 (05.02.82)

Date of Mailing of this International Search Report ²
19 February 1982 (19.02.82)

International Searching Authority ¹

Signature of Authorized Officer ²⁰

European Patent Office

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n° PCT/FR 81/00146

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ²

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

CIB. ³ : A 61 K 9/52; A 61 K 31/22

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ

Documentation minimale consultée ⁴

Système de classification	Symboles de classification

CIB. ³ : A 61 K 9/00; A 61 K 31/00

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁵

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ⁶

Catégorie ⁷	Identification des documents cités, ¹⁵ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹⁶	N° des revendications visées ¹⁸
Y : Arzneimittel-Forschung, volume 26, no. 5, 1976, Editio Cantor (Aulendorf, DE) R.R. Brodie et al.: "Antilipidemic Drugs", pages 896-901, voir page 897, colonne de gauche, sous "3.3. Studies with man", paragraphe 2		1
--		
D, Y : FR, A, 2157853 (LABORATOIRE FOURNIER) 8 juin 1973, voir les revendications; page 2, lignes 26-36		1
--		
Y : FR, A, 2432313 (FOULHOAUX) 29 février 1980, voir les revendications		1-3, 5-7, 10, 12
--		
Y : FR, A, 2313915 (CORNEILLE) 07 janvier 1977, voir les revendications		1-3, 5-7, 10, 12
--		

* Catégories spéciales de documents cités: ¹⁷

- A = document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- E = document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- L = document pouvant poser un doute sur une revendication de priorité ou nécessaire pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison sociale (elle qu'indique)
- O = document se référant à une circulation orale, à un usage, à une exception ou à tous autres moyens
- P = document publié avant la date de dépôt international, mais ultérieurement à la date de priorité revendiquée

* T = document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité sous comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

* X = document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive

* Y = document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.

* & = document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée ¹⁹

5 février 1982

Date d'émission du présent rapport de recherche internationale ²⁰

19 février 1982

Administration chargée de la recherche internationale ²¹

OFFICE EUROPÉEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé

BAD ORIGINAL

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁾			(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)
Catégorie ²⁾	Identification des documents cités, ³⁾ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ⁴⁾	N° des revendications visées ⁵⁾	
Y	FR, A, 2390959 (PRUGNAUD) 15 décembre 1973 voir revendications 5, 10-15	1-3, 5-7, 10, 12	
	--		
Y	US, A, 2963402 (NALIN et al.) 6 décembre 1960, voir revendications; colonne 2, ligne 32 - colonne 4, ligne 3	1-3, 5-7, 10, 12	
	--		
Y	FR, A, 1347413 (ITALNYSKO) 16 novembre 1963, voir le résumé	1, 2	



EPA/EPO/OEB
D-80298 Munich
Tel: 49 89 2399-0
Telex: 523 656 epmu d
Fax 49 89 2399-4465

European Patent Office
Directorate General 2

Pochart, François
Cabinet Hirsch-Desrousseaux-Pochart,
34 rue de Bassano
75008 Paris
FRANCE

Date

11 DEC 2003

Ref. 14198EP LFS 1	Application No./Patent No. 98900125.0-2123/0952829
Applicant/Proprietor LABORATOIRES FOURNIER S.A.	

NOTICE OF OPPOSITION

Please find attached a copy of an opposition to the above referenced European patent.

The invitation to present observations and to submit any modifications to the description, claims, and drawings (rule 57(1) EPC) will be sent to you separately.

You will be informed of the time limit for presenting such observations once the following conditions have been met:

- (a) The period for opposition has expired.
- (b) The opposition has been examined regarding certain formalities (rule 56 EPC).

Lausenmeyer, Jenny-Jürgen
Formalities Official
Tel. no.: (089) 2399-8074

enc: Notice of Opposition
01-ETHYPHARM (fax)



Tabulation Marks

Notice of Opposition to a European Patent

for EPO use only

I. Patent opposed		Opp. No. OPPO (1)
		Patent No. 0 952 829
		Application No. 98 900 125.0
		Date of mention of the grant in the European Patent Bulletin (Art. 97(4), 99(1) EPC) March 5, 03
Title of the invention: Pharmaceutical composition of fenofibrate presenting high bioavailability and its preparation process		
II. first named in the patent specification		LABORATOIRES FOURNIER S.A.
Proprietor of the Patent		
Opponent's or representative's reference (max. 15 spaces)		OREF
III. Opponent		OPPO (2) <input type="checkbox"/>
Name		ETHYPHARM
Address		21, rue Saint-Mathieu 78550 HOUDAN FRANCE
State of residence or of principle place of business		
Telephone/Telex/Fax		
Multiple opponents		<input type="checkbox"/> further opponents see additional sheet
IV. Authorisation		
1. Representative		OPPO (9) <input type="checkbox"/>
(Name only one representative to whom notification is to be made)		
Name		Jacques WARCOIN
Address of place of business		Cabinet REGIMBEAU 20, rue de Chazelles 75847 PARIS CEDEX 17 FRANCE
Telephone/Telex/Fax		33 1 44 29 35 00 <input type="checkbox"/> 33 1 44 29 35 99
Additional representative(s)		<input type="checkbox"/> (on additional sheet/see authorisation) OPPO (5) <input type="checkbox"/>
2. Employee(s) of the opponent authorised for these opposition proceedings under act. 133(3) EPC		Name(s):
Authorisation(s)		<input type="checkbox"/> not considered necessary
To 1/2.		<input type="checkbox"/> has/have been registered under No. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/> is/are enclosed

V. Opposition is filed against

— the patent as a whole

— claim(s) No(s).

VI. Grounds for opposition:

Opposition is based on the following grounds:

(a) the subject-matter of the European patent opposed is not patentable (Art. 100(a) EPC) because:

— it is not new (Art. 52(1); 54 EPC)

— it does not involve an inventive step (Art. 52(1); 56 EPC)

— patentability is excluded on other grounds, i.e. Art. 87-88 EPC

(b) the patent opposed does not disclose the invention in a manner sufficiently clear and complete for it to be carried out by a person skilled in the art (Art. 100(b) EPC; see Art. 83 EPC).

(c) the subject-matter of the patent opposed extends beyond the content of the application/ of the earlier application as filed (Art. 100(c) EPC, see Art. 123(2) EPC).

VII. Facts and arguments

(Rule 55(c) EPC)

presented in support of the opposition are submitted herewith on a separate sheet (annex 1)

VIII. Other requests:

Accessory request for oral proceedings by virtue of article 116 EPC

IX. Evidence presented

for EPO use only

Enclosed = will be filed at a later date =

See opposition statement

A. Publications:

1

Particular relevance (page, column, line, fig.):

2

Particular relevance (page, column, line, fig.):

3

Particular relevance (page, column, line, fig.):

4

Particular relevance (page, column, line, fig.):

5

Particular relevance (page, column, line, fig.):

6

Particular relevance (page, column, line, fig.):

7

Particular relevance (page, column, line, fig.):

Continued on additional sheet **B. Other evidence**Continued on additional sheet

X. Payment of the opposition fee is made

as indicated in the enclosed voucher for payment of fees and costs (EPO Form 1010)

XI. List of documents:

Enclosure No.:

No. of copies

0	<input checked="" type="checkbox"/> Form for notice of opposition	<input type="text" value="2"/> (min. 2)
1	<input checked="" type="checkbox"/> facts and arguments (see VII.)	<input type="text" value="2"/> (min. 2)
2	Copies of documents presented as evidence (see IX.)	
2a	<input checked="" type="checkbox"/> — Publications	<input type="text" value="2"/> (min. 2 of each)
2b	<input type="checkbox"/> — Other documents	<input type="text"/> (min. 2 of each)
3	<input type="checkbox"/> Signed authorisation(s) (see IV.)	<input type="text"/>
4	<input checked="" type="checkbox"/> Voucher of payment of fees and costs (see X.)	<input type="text" value="4"/>
5	<input type="checkbox"/> Cheque	<input type="text"/>
6	<input type="checkbox"/> Additional sheet(s))	<input type="text"/> (min. 2 of each)
7	<input type="checkbox"/> Other (please specify here):	<input type="text"/>

**XII. Signature
of opponent or representative**

Place _____ Paris Jacques WARCOIN [signature]

Date _____ December 5, 2003

Please print name under signature. In the case of legal persons, the position which the person signing holds within the company should also be printed.

**Opposition to European patent EP 0 952 829 in the name of
Laboratoires FOURNIER S.A.**

Statement of the facts, evidence, and arguments supporting the opposition to European patent EP 0 952 829 in the name of Laboratoires FOURNIER S.A.

The present document is an opposition to patent EP 0 952 829 filed in the name of Laboratoires FOURNIER S.A. on January 16, 1998 and claiming priority from FR 97 00479 of January 17, 1997, on the following grounds:

The object of the European patent is not patentable under the terms of articles 52, 54, and 56 EPC (article 100(a) EPC) and the European patent does not describe the invention with sufficient clarity and completeness to allow a person skilled in the art to be able to execute it (article 100(b) EPC).

It is requested that European patent EP 0 952 829 be revoked in its entirety.

If the opposition division is considering not granting the request of the opponent, the accessory request is made that oral proceedings be held by virtue of article 116 EPC.

1. State of the art supporting the opposition

D₁: EP 0 256 933 A₁

"Process for preparing a drug based on fenofibrate, and the drug obtained by this process" in the name of ETHYPHARM, published February 24 1988

D₂: EP 0 519 144 A₂

"New galenic process for omeprazole containing pellets" in the name of ILSAN ILAC VE HAMMADDELERİ SANAYI A.S., published December 23, 1992

D₃: EP 0 330 532 A₁

"New pharmaceutical form for fenofibrate" in the name of FOURNIER INNOVATION ET SYNERGIE, published August 30, 1989

D₄: WO 82/01649

"New pharmaceutical form for fenofibrate, process for obtaining it, its application as a drug" in the name of LARUELLE Claude, published May 2, 1982

D₅: WO 96/01621

"New beads for controlled release and a pharmaceutical preparation containing the same" in the name of ASTRA AKTIEBOLAG, published January 25, 1996

D₆: US 4,412,986

"Nifedipine-containing solid preparation composition" in the name of YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL, published November 1, 1983

D₇: EP 0 761 208 A₁

"Process for preparing dry pharmaceutical forms and the resulting compositions" in the name of Laboratoires EFFIK, published March 12, 1997

D₈: Article by TEMELJOTOV et al

"Solubilization and dissolution enhancement for sparingly soluble fenofibrate" ACTA PHARM (1996), volume 46, pages 131-136

D₉: EP 0 793 958 A2

"Verfahren zur Herstellung von Fenofibrat-Präparaten," published September 10, 1997 in the name of DURACHEMIE

D₁₀: FR 2 758 459

Priority application claimed for EP 0 952 829

D₁₁: Handbook of Pharmaceutical Excipients

Second Edition (1994), Povidone, page 392, paragraph 7 (Applications in pharmaceutical formulation or technology)

Documents D₁ to D₆ and D₈ to D₁₁ are cited as prior art for the technique under articles 54(2) EPC and 56 EPC.

D₇ and D₉ are also cited under articles 54(2) and 56 EPC in opposition to patent EP 0 952 829, for which the priority is not valid (see point 2 below).

2. Loss of priority

In opinion G/298, the conditions required in article 87(1) EPC in order to claim priority for an application concerning "the same invention", signify that a claim appearing in a European patent application can only be recognized as benefiting from the priority of a prior application under article 88 EPC if a skilled person can, using his general knowledge, derive directly

and unambiguously the subject matter of these claims from the previous application as a whole.

In the present case, claim 1 of patent EP 0 952 829 reads as follows:

"Composition of **immediate-release** fenofibrate comprising:

- a) an inert **hydrosoluble** carrier covered by at least one layer containing the fenofibrate in micronized form of a size of **less than 20 µm**, a hydrophilic polymer, and possibly a surfactant; said hydrophilic polymer **representing at least 20% of the mass** of element a); and
- b) possibly one or more external layer(s) or phase(s),

while claim 1 in application FR 97 00479 (D₁₀) had the following description:

"Composition containing:

- a) an inert **water-dispersible** carrier covered by at least one layer containing active ingredient fenofibrate in micronized form of a size of **less than 10 µm**, a hydrophilic polymer, and possibly a surfactant; said hydrophilic polymer **representing at least 10% of the mass** of element a); and
- b) possibly one or more external layer(s) or phase(s).

When reading claim 1 of patent EP 0 952 829, it would seem that the essential element of the claimed invention is the presence of the hydrophilic polymer in a quantity representing at least 20% of the mass of element a).

This characteristic is not expressly set forth, nor does it directly and unambiguously follow from the text of the application for which priority is claimed, in which it is mentioned that the hydrophilic polymer represents at least 10% of the mass of element a) and in which the only example, on page 13, shows a quantity of PVP equal to 31.6% of element a).

Thus the opposition division should find that the characteristic presented as essential, at least 20% a hydrophilic polymer, does not directly and unambiguously follow from the text of the application for which priority is claimed, and as a result the right of priority must be refused for European patent EP 0 952 829.

The date to be taken into consideration is therefore that of its filing, which is January 16, 1998.

3. Revocation by virtue of article 100(a) EPC

3.1. Claim 1

3.1.1. Lack of novelty with respect to D₁

Nothing leads one to think that the 20% limit constitutes a true boundary responsible for the special properties of the fenofibrate composition, and therefore this characteristic should not be taken into account in the definition of the object of the invention.

As a result, because document D₁ describes fenofibrate-based granulates, each granulate containing a neutral core (page 2, line 48) where said neutral core may be a sucrose crystal covered with starch, therefore an inert hydrosoluble carrier, said neutral core being covered with a fenofibrate-based layer of dimensions preferably on the order of 10 µm, and therefore fenofibrate of a size of less than 20 µm (page 2, lines 48-49), the layer of fenofibrate also comprising the hydrophilic polymer PVP (page 3, formulation example), it consequently covers all elements of claim 1.

Claim 1 is therefore devoid of any novelty with respect to D₁.

3.1.2. Lack of inventive step with respect to D₁ and D₆ in combination

The prior art of the closest technique is D₁ as this document concerns a pharmaceutical formulation with a structure identical to that of the claimed composition.

In comparison to this document, the technical problem to be resolved is improving the bioavailability of the fenofibrate and therefore its dissolution profile.

The solution proposed by the invention is a specific granulate comprising according to claim 1:

- a) an inert hydrosoluble carrier covered by at least a layer containing the fenofibrate in micronized form of a size of less than 20 µm, a hydrophilic polymer, and possibly a surfactant; said hydrophilic polymer representing at least 20% of the mass of element a); and
- b) possibly one or more external layer(s) or phase(s).

Now, in D₆, examples 10 and 21 describe nifedipine compositions demonstrating improved bioavailability (Summary + column 1, line 64) and which contain polyvinyl pyrrolidine coprecipitated with nifedipine, said polyvinyl pyrrolidine representing 30% of the mass of the whole.

It would be obvious to a person skilled in the art who wants to improve the bioavailability of fenofibrate and who knows the structures from D₁ with low levels of polyvinyl pyrrolidine, to increase the amount of polyvinyl pyrrolidine as disclosed in the information from D₆ in order to have an immediate-release formulation, thus achieving the invention without demonstrating any inventive step.

Moreover, the formulations described in D₆ also contain lauryl sulfate (column 2, lines 29-30 and example 4), also depriving of any inventive step the claimed compositions containing a surfactant.

3.1.3. Lack of inventive step with respect to D₁ and D₂ in combination

Starting from D₁, a person skilled in the art who wants to prepare immediate-release compositions containing at least 20% hydrophilic polymer, in particular polyvinyl pyrrolidine, would apply the information from D₇ which describes the immediate-release pharmaceutical formulations prepared by spraying a solution of active ingredient + PVP + solvent onto neutral granulates in a stream of warm air in order to obtain granulates coated with

the active ingredient in a completely homogeneous fashion (page 6, lines 55-57); the neutral granulates are lactose based (page 6, line 57) and the levels of PVP are between 70 and 79% (table 1, page 8) for the progesterone and equal to at least 45% for the fenofibrate (page 19, lines 10-15, table rows 10-15).

Thus the skilled person would achieve the object of claim 1 without having to demonstrate any inventive step.

3.1.4. Lack of inventive step with respect to D₁ and D₈ in combination

D₈ describes pharmaceutical preparations comprising fenofibrate and presenting improved dissolution, an improved dissolution that is related to the size of the particles, to the presence of a surfactant, or to that of a disintegrating agent (pages 131-132).

The polyvinyl pyrrolidine can be used in association with sodium lauryl sulfate (pages 133-136); sodium lauryl sulfate improves the dissolution of compositions, particularly when it is used in association with micronized fenofibrate (figure 2a).

Although D₈ specifies that the maximum disintegration rate is with 3 to 5% PVP, and that increasing the amount of polymer does not have a beneficial effect, no information is found in D₈ that would prevent a person skilled in the art from testing concentrations of at least 20%, concentrations which would therefore allow obtaining the expected result.

As a result, claim 1 is devoid of any inventive step with respect to documents D₁ and D₈ in combination.

3.1.5. Lack of inventive step with respect to documents D₁ and D₁₁ in combination

D₁₁, which is considered a reference work in the pharmaceutical industry and which is therefore part of the general knowledge of a person skilled in the art, indicates on page 392, paragraph 7, line 14:

"Povidone (PVP) is used as a solubilizer in oral and pharmaceutical formulations and has been shown to enhance dissolution of poorly soluble drugs from solid-dosage forms (...) The solubility of poorly soluble drugs may be increased by mixing with povidone (PVP)"

Due to this, when faced with the technical problem of wanting to increase the solubility of a poorly soluble active ingredient such as fenofibrate, a person skilled in the art would have necessarily and naturally attempted to increase the proportion of the agent responsible for the improvement in the solubility of fenofibrate, and therefore to increase that of the PVP in particular, an excipient known to the skilled person to have this ability.

There is therefore no proof of any inventive step in so modifying the composition known from D₁ in order to achieve the claimed object.

Claim 1 is therefore devoid of any inventive step with respect to D₁ and D₁₁ in combination.

3.1.6 Lack of inventive step due to broad scope

Claim 1 aims to protect immediate-release fenofibrate compositions comprising as an essential characteristic a hydrophilic polymer, the hydrophilic polymer being defined in the description on page 3, line 5, paragraph [0026].

This hydrophilic polymer must represent at least 20% of the mass of a).

Now, the only example in the patent concerns polyvinyl pyrrolidine in a concentration of 31.6%.

The presence of hydrophilic polymers in these particular concentrations obtains better bioavailability of the product.

Since this is the technical effect that is emphasized in order to justify the inventive step, one can reasonably think that this technical effect can be obtained with practically all hydrophilic compounds as described in the description, and systematically at a concentration of at least 20%.

The fact that the proprietor demonstrated that polyvinyl pyrrolidine at 31.6% increased the bioavailability of fenofibrate would not be considered sufficient proof to allow concluding that almost all hydrophilic compounds used at a concentration of at least 20% could have this activity. In addition, as we have written above, nothing leads us to think that the 20% limit constitutes a true cutoff in the properties of the fenofibrate composition, even less so as it is located midway between the first limit of 10% stated in the priority document, and the only value exemplified in the patent: 31.6%.

3.2. Claim 2

This claim—dependent on claim 1, which is devoid of any inventive step—specifies that the particle size is less than or equal to 10 µm.

This characteristic, which is found in documents D₁ and D₃, is not sufficient to constitute an inventive step for claim 2, as a person skilled in the art knows that the smaller the particle size, the greater the area of contact with the water, and therefore the better the dissolution.

3.3. Claim 3

This claim, dependent on claims 1 and 2 which are devoid of any inventive step, specifies that the hydrophilic polymer is selected from the different hydrophilic polymers currently in use in the pharmaceutical domain. These polymers are cited, for example, in D₄ and D₅ (page 6, lines 6-12) and are part of the general knowledge of a person skilled in the art, removing any inventive step from this claim for the reasons listed above.

3.4. Claim 4

This claim, dependent on claim 3 which is devoid of any inventive step, concerns a particular hydrophilic polymer and is therefore devoid of any inventive step for the same reasons as claim 3.

3.5. Claim 5

This claim is dependent on claims 1 to 4, which are devoid of any inventive step.

The presence and role of surfactants are known from documents D₃ and D₆, and this characteristic is therefore insufficient to constitute an inventive step for claim 5.

3.6. Claim 6

This claim, dependent on claim 5 which is devoid of any inventive step, specifies the types of surfactants chosen. It is devoid of any inventive step for the same reasons as claim 5, as the cited surfactants and their use fall within the general knowledge of a person skilled in the art.

3.7. Claim 7

This claim, dependent on claims 5 and 6 which are devoid of any inventive step, concerns compositions in which fenofibrate and the surfactant are co-micronized. This characteristic, which is disclosed entirely in document D₃, therefore does not constitute an inventive step for this claim.

3.8. Claim 8

This claim, dependent on claim 7 which is devoid of any inventive step, specifies that the surfactant is sodium lauryl sulfate, commonly used in the prior art documents for the technique (D₁, D₃, etc.). This claim is therefore devoid of any inventive step for the same reasons as claim 7.

3.9. Claim 9

This claim, dependent on claims 1 to 8 which are devoid of any inventive step, specifies that the inert hydrosoluble carrier is a sugar derivative, hydrolyzed starch, or a combination of the two. These particular inert carriers are either described in D₁ and D₄, or fall within the general knowledge of a person skilled in the art. As a result, this characteristic does not constitute an inventive step for claim 9.

3.10. Claim 10

This claim, dependent on claims 1 to 9 which are devoid of any inventive step, is devoid of any inventive step under the same reasoning as for claim 9.

3.11. Claim 11

This claim, dependent on claims 1 to 10 which are devoid of any inventive step, specifies that the inert hydrosoluble carrier has a size of between 50 and 500 μm . It is known from D₁ that the neutral carriers can have a diameter of 300 μm , a value which is within the claimed range. As the particular range claimed does not confer any unanticipated effect, claim 11 is devoid of any inventive step.

3.12. Claim 12

This claim, dependent on claims 1 to 11 which are devoid of any inventive step, specifies the mass ratio of fenofibrate to hydrophilic polymer. No data in the patent suggest that these mass ratios are particularly advantageous, as they are within the mass ratios disclosed in the prior art documents for the technique. As a result, claim 12 is devoid of any inventive step.

3.13. Claim 13

This claim, dependent on claims 1 to 12 which are devoid of any inventive step, is itself devoid of any inventive step for the same reasons as claim 12.

3.14. Claim 14

This claim, dependent on claims 1 to 13 which are devoid of any inventive step, is itself devoid of any inventive step for the same reasons as claims 12 and 13.

3.15. Claim 15

This claim, dependent on claim 14 which is devoid of any inventive step, is itself devoid of any inventive step for the same reasons as claim 14.

3.16. Claim 16

This claim, dependent on claims 1 to 16 which are devoid of any inventive step, specifies that the hydrophilic polymer is present as more than 25% of the mass. No result shows that this range is particularly advantageous in comparison to the range disclosed in D₇. As a result, this claim is also devoid of any inventive step.

3.17. Claims 21 to 24

These claims, dependent on claims devoid of any inventive step, do not contain any characteristics that constitute an inventive step.

3.18. Claim 25

This claim is dependent on claims 1 to 24 which are devoid of any inventive step.

The additional characteristic is disclosed in D₃, where figure 1 shows that after 20 min with a 5.5% concentration of lauryl sulfate by mass, approximately 95% of the fenofibrate is dissolved. As a consequence, the dissolution kinetics are at least 50% in 20 min and 75% in 30 min. It therefore results that the requirements for shorter times are also met and as a consequence this characteristic does not constitute an inventive step for claim 25.

3.19. Claims 26 and 27

These claims, dependent on claims 1 to 25 which are devoid of any inventive step, include supplemental characteristics that are part of the general technical knowledge of a person skilled in the art and therefore do not constitute an inventive step for these claims.

3.20. Claim 28

This is an independent claim.

It aims to protect a manufacturing process for the pharmaceutical composition of the invention. D₇ describes a process which comprises the preparation of a suspension of active ingredient in a solution of hydrophilic polymers, the application of the suspension from step a) onto an inert hydrosoluble carrier, with the active ingredient possibly being fenofibrate (D₇, page 6, lines 54-57).

For a person skilled in the art who knows the possibility of using micronized fenofibrate from D₁ and D₃ and who wants to improve its solubility, it would be obvious to apply the process described in D₇ to the micronized fenofibrate and thus achieve the invention without any proof of an inventive step.

3.21. Claims 29 and 30

These claims, dependent on claim 28 which is devoid of any inventive step, add characteristics which fall within the general knowledge of a person skilled in the art and which as a result do not constitute an inventive step for these claims.

4. Revocation by virtue of article 100(b) EPC

Patent EP 0 952 829 only sets forth one example of implementation, which is a composition comprising 31.6% PVP. Such an example is normally sufficient when it allows a person skilled in the art to execute the invention in all its scope. Now, in the present case, a person skilled in the art cannot apply all the implementation methods covered by the characteristic "at least 20% of hydrophilic polymer" without requiring excessive effort on his part to find the proper percentage for each hydrophilic polymer.

In addition, the description in claim 1 suggests that one can have such large quantities of hydrophilic polymer that the compositions would certainly be unable to allow the immediate release of fenofibrate. Now, when reading the entire

patent, it seems that a composition cannot contain more than 60% hydrophilic polymer, the maximum value specifically claimed in claim 17 as the limit beyond which the compositions would be unable to improve the bioavailability of the fenofibrate.

5. Conclusions

In light of documents D₁ to D₁₁, patent EP 0 952 829 does not satisfy the requirements of articles 54, 56, and 83 EPC and must be revoked in its entirety.

If the opposition division is considering not granting the opponent's request, the accessory request is made to hold oral proceedings by virtue of article 116 EPC.



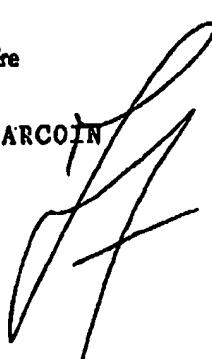
Opposition à un brevet européen

À l'Office européen
des brevets

Avertissement		réservé à l'OEB	
I. Brevet attaqué Numéro du brevet Numéro de la demande Date de la mention de la délivrance (art. 97(4), 99(1) CBE)		N° de l'oppos. OPPO (1) 0 952 829 98 900 125.0 05/03/03	
Titre de l'invention Composition pharmaceutique de fénofibrate présentant une biodisponibilité élevée et son procédé de préparation			
II. Unique ou premier titulaire du brevet cité dans le fascicule du brevet LABORATOIRES FOURNIER S.A.			
Référence de l'opposant ou du mandataire (max 15 caractères ou espaces)		OREF	
III. Opposant Nom Adresse Etat du domicile ou du siège Téléphone/Téléc./Téléc. Opposition conjointe		OPPO (2) ETHYPHARM 21, rue Saint-Mathieu 78550 HOUDAN FRANCE <input type="checkbox"/> Autres opposants, voir feuille additionnelle	
IV. Représentation 1. Mandataire (N'indiquer qu'un seul mandataire à qui toute correspondance doit être adressée)		OPPO (3) Jacques WARCOIN Cabinet REGIMBEAU 20, rue de Chazelles 75847 PARIS CEDEX 17 FRANCE Téléphone/Téléc./Téléc. Autre(s) mandataire(s)	
		33 1 44 29 35 00 33 1 44 29 35 98 <input type="checkbox"/> (voir feuille additionnelle/pouvoir) OPPO (5)	
2. Employé(s) de l'opposant muni(s) d'un pouvoir conformément à l'art. 133(3) CBE pour la présente procédure d'opposition		Nom(s): <input type="checkbox"/> considéré comme non nécessaire <input type="checkbox"/> enregistré(s) sous le n° <input type="checkbox"/> ci-joint(s)	
Pouvoir(s) Pour 1./2.			

V. L'opposition est formée contre le brevet		réservé à l'OEB
<ul style="list-style-type: none"> — dans son ensemble <input checked="" type="checkbox"/> — dans la limite des revendications <input type="checkbox"/> 		
VI. Motifs d'opposition :		
L'opposition est fondée sur les motifs mentionnés ci-après :		
(a) l'objet du brevet européen n'est pas brevetable (art. 100(a) CBE), pour les motifs suivants :		
<ul style="list-style-type: none"> — défaut de nouveauté (art. 52(1) et 54 CBE) <input checked="" type="checkbox"/> — défaut d'activité inventrice (art. 52(1) et 56 CBE) <input checked="" type="checkbox"/> — autres motifs excluant la brevetabilité, à savoir <input type="checkbox"/> art. 87-88 CBE <input checked="" type="checkbox"/> 		
(b) le brevet européen n'expose pas l'invention de façon suffisamment claire et complète pour qu'un homme du métier puisse l'exécuter (art. 100(b) CBE ; cf. art. 63 CBE). <input checked="" type="checkbox"/>		
(c) l'objet du brevet européen s'étend au-delà du contenu de la demande/demande initiale telle qu'elle a été déposée (art. 100(c) CBE ; cf. art. 123(2) CBF). <input type="checkbox"/>		
VII. Exposé des faits et motifs		
(regle 55(c) CBE) fait l'objet de la déclaration ci-jointe (Annexe 1) <input checked="" type="checkbox"/>		
VIII. Autres requêtes		
A titre subsidiaire, demande de procédure orale en vertu de l'article 116 CBE		

IX. Justifications invoquées		réserve à l'OEB
<input checked="" type="checkbox"/> jointes = <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> sera (ront) jointe(s) ultérieurement = <input type="checkbox"/>		
<u>Voir mémoire d'opposition</u>		
A. Publications :		Date de la publication
1		
en particulier, page/colonne/ligne/fig. :		
2		
en particulier, page/colonne/ligne/fig. :		
3		
en particulier, page/colonne/ligne/fig. :		
4		
en particulier, page/colonne/ligne/fig. :		
5		
en particulier, page/colonne/ligne/fig. :		
6		
en particulier, page/colonne/ligne/fig. :		
7		
en particulier, page/colonne/ligne/fig. :		
		<input type="checkbox"/> suite sur feuille additionnelle
B. Autres justifications		
		<input type="checkbox"/> Autres indications sur feuille additionnelle

X. Paiement de la taxe d'opposition <p><input checked="" type="checkbox"/> comme indiqué sur la bordereau de règlement de taxes et de frais (OEB Form 1010) ci-joint</p> <p><input type="checkbox"/></p>		réservé à l'OEB																																	
XI. Relevé des pièces <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Annexe n°</th> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 25%;">Nombre d'exemplaires</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> Formulaire d'opposition</td> <td style="text-align: center;"><input type="text"/> 2 (2 au moins)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> Exposé des faits et motifs (cf. VII.)</td> <td style="text-align: center;"><input type="text"/> 2 (2 au moins)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Copies des justifications invoquées (cf. IX.)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2a</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> — Publications</td> <td style="text-align: center;"><input type="text"/> 2 (2 au moins pour chaque)</td> </tr> <tr> <td>2b</td> <td><input type="checkbox"/> — Autres pièces</td> <td style="text-align: center;"><input type="text"/> (2 au moins pour chaque)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td><input type="checkbox"/> Pouvoir(s) signé(s) (cf. IV.)</td> <td style="text-align: center;"><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>4</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> Bordereau de règlement de taxes et de frais (cf. X.)</td> <td style="text-align: center;"><input type="text"/> 4</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td><input type="checkbox"/> Chèque</td> <td style="text-align: center;"><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>6</td> <td><input type="checkbox"/> Feuille(s) additionnelle(s)</td> <td style="text-align: center;"><input type="text"/> (2 au moins pour chaque)</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td><input type="checkbox"/> Autres pièces (veuillez préciser)</td> <td style="text-align: center;"><input type="text"/></td> </tr> </tbody> </table>			Annexe n°		Nombre d'exemplaires	0	<input checked="" type="checkbox"/> Formulaire d'opposition	<input type="text"/> 2 (2 au moins)	1	<input checked="" type="checkbox"/> Exposé des faits et motifs (cf. VII.)	<input type="text"/> 2 (2 au moins)	2	Copies des justifications invoquées (cf. IX.)		2a	<input checked="" type="checkbox"/> — Publications	<input type="text"/> 2 (2 au moins pour chaque)	2b	<input type="checkbox"/> — Autres pièces	<input type="text"/> (2 au moins pour chaque)	3	<input type="checkbox"/> Pouvoir(s) signé(s) (cf. IV.)	<input type="text"/>	4	<input checked="" type="checkbox"/> Bordereau de règlement de taxes et de frais (cf. X.)	<input type="text"/> 4	5	<input type="checkbox"/> Chèque	<input type="text"/>	6	<input type="checkbox"/> Feuille(s) additionnelle(s)	<input type="text"/> (2 au moins pour chaque)	7	<input type="checkbox"/> Autres pièces (veuillez préciser)	<input type="text"/>
Annexe n°		Nombre d'exemplaires																																	
0	<input checked="" type="checkbox"/> Formulaire d'opposition	<input type="text"/> 2 (2 au moins)																																	
1	<input checked="" type="checkbox"/> Exposé des faits et motifs (cf. VII.)	<input type="text"/> 2 (2 au moins)																																	
2	Copies des justifications invoquées (cf. IX.)																																		
2a	<input checked="" type="checkbox"/> — Publications	<input type="text"/> 2 (2 au moins pour chaque)																																	
2b	<input type="checkbox"/> — Autres pièces	<input type="text"/> (2 au moins pour chaque)																																	
3	<input type="checkbox"/> Pouvoir(s) signé(s) (cf. IV.)	<input type="text"/>																																	
4	<input checked="" type="checkbox"/> Bordereau de règlement de taxes et de frais (cf. X.)	<input type="text"/> 4																																	
5	<input type="checkbox"/> Chèque	<input type="text"/>																																	
6	<input type="checkbox"/> Feuille(s) additionnelle(s)	<input type="text"/> (2 au moins pour chaque)																																	
7	<input type="checkbox"/> Autres pièces (veuillez préciser)	<input type="text"/>																																	
XII. Signature de l'opposant ou du mandataire <p style="text-align: center;">Jacques WARCOIN</p> <p>Lieu Paris.</p> <p>Date le 5 décembre 2003</p> 																																			
<p>Prévoir de dactylographier le nom du (des) signataire(s). Si il s'agit d'une personne morale, la position occupée au sein de celle-ci par le ou les signataire(s) sera indiquée à la machine à écrire.</p>																																			

**Opposition au brevet européen EP 0 952 829 au nom des Laboratoires
FOURNIER S.A.**

Mémoire exposant les motifs, faits et justifications à l'appui de l'opposition formée à l'encontre du brevet européen EP 0 952 829 au nom des Laboratoires FOURNIER S.A.

Il est formé par la présente, opposition à l'encontre du brevet EP 0 952 829 déposé au nom des Laboratoires FOURNIER S.A. le 16 janvier 1998 et revendiquant la priorité FR 97 00479 du 17 janvier 1997 sur la base des motifs suivants :

L'objet du brevet européen n'est pas brevetable aux termes des articles 52, 54 et 56 CBE (article 100(a) CBE) et le brevet européen n'expose pas l'invention de façon suffisamment claire et complète pour qu'un homme du métier puisse l'exécuter (article 100(b) CBE).

Il est requis que le brevet européen EP 0 952 829 soit révoqué en totalité.

Si la division d'opposition envisageait de ne pas faire droit à la requête de l'opposante, il est requis à titre subsidiaire la tenue d'une procédure orale en vertu de l'article 116 CBE.

1. L'état de la technique à l'appui de l'opposition

D₁ : EP 0 256 933 A₁

"Procédé de préparation d'un médicament à base de fénofibrate, médicament obtenu par ce procédé" au nom de ETHYYPHARM publié le 24 février 1988

D₂ : EP 0 519 144 A₂

"New galenic process for omeprazole containing pellets" au nom de ILSAN ILAC VE HAMMADDELERİ SANAYI A.S. publié le 23 décembre 1992

D₃ : EP 0 330 532 A₁

"Nouvelle forme galénique du fénofibrate" au nom de FOURNIER INNOVATION ET SYNERGIE publié le 30 août 1989

D₄ : WO 82/01649

"Nouvelle forme galénique du fénofibrate, son procédé d'obtention, son application comme médicament" au nom de LARUELLE Claude publié le 27 mai 1982

D₅ : WO 96/01621

"New beads for controlled release and a pharmaceutical preparation containing the same" au nom de ASTRA AKTIEBOLAG publié le 25 janvier 1996

D₆ : US 4,412,986

"Nifedipine-containing solid preparation composition" au nom de YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL publié le 1^{er} novembre 1983

D₇ : EP 0 761 208 A1

"Procédé de préparation de formes pharmaceutiques sèches et les compositions ainsi réalisées" au nom des Laboratoires EFFIK et publié le 12 mars 1997

D₈ : Article de TEMELJOTOV et al

"Solubilization and dissolution enhancement for sparingly soluble fenofibrate" ACTA PHARM., (1996), volume 46, pages 131-136

D₉ : EP 0 793 958 A2

"Verfahren zur Herstellung von Fenofibrat-Präparaten" publié le 10 septembre 1997 au nom du DURACHEMIE

D₁₀ : FR 2 758 459

Demande ayant servi de priorité à EP 0 952 829

D₁₁ : Hanbook of Pharmaceutical Excipients

Second Edition (1994) Povidone, page 392, paragraphe 7 (Applications in pharmaceutical formulation or technology)

Les documents D₁ à D₆ et D₈ à D₁₁ sont cités comme état antérieur de la technique au titre des articles 54(2) CBE et 56 CBE.

D₇ et D₉ sont également cités au titre des articles 54(2) et 56 CBE à l'encontre du brevet EP 0 952 829 dont la priorité n'est pas valable (voir point 2 ci-dessous).

2. Perte du droit de priorité

En vertu de l'avis G/298, les conditions requises à l'article 87(1) CBE pour qu'il puisse être revendiqué la priorité d'une demande portant sur la "même invention", signifient qu'il ne convient de reconnaître qu'une revendication figurant dans une demande de brevet européen bénéficie de la priorité d'une demande antérieure conformément à l'article 88 CBE que si l'homme du métier peut, en faisant appel à ses connaissances générales, déduire directement

et sans ambiguïté l'objet de ces revendications de la demande antérieure considérée dans son ensemble.

En la présente espèce, la revendication 1 du brevet EP 0 952 829 se lit comme suit :

"Composition de fénofibrate à libération immédiate comprenant :

- a) un support inerte hydro soluble recouvert d'au moins une couche contenant le fénofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à 20 μm , un polymère hydrophile et éventuellement un tensioactif ; ledit polymère hydrophile représentant au moins 20 % en poids du poids de l'élément a) ; et
- b) éventuellement une ou plusieurs phase(s) ou couche(s) externe(s),

alors que la revendication 1 de la demande FR 97 00479 (D₁₀) avait le libellé suivant :

"Composition comprenant :

- a) un support inerte hydrodispersible recouvert d'au moins une couche contenant un principe actif fénofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à 10 μm , un polymère hydrophile et éventuellement un tensioactif ; ledit polymère hydrophile représentant au moins 10 % en poids du poids de l'élément a) ; et
- b) éventuellement une ou plusieurs phase(s) ou couche(s) externe(s).

A la lecture de la revendication 1 du brevet EP 0 952 829, il semblerait que l'élément essentiel de l'invention revendiquée soit la présence du polymère hydrophile en une quantité représentant au moins 20 % en poids de l'élément a).

Cette caractéristique n'est ni divulguée expressément, ni ne ressort directement et sans ambiguïté du texte de la demande prioritaire dans laquelle il est mentionné que le polymère hydrophile représente au moins 10 % en poids de l'élément a) et où le seul exemple de réalisation page 13 révèle une quantité de PVP égale à 31,6 % de l'élément a).

Ainsi, la division d'opposition devra reconnaître que la caractéristique présentée comme essentielle, au moins 20 % de polymère hydrophile, ne ressort pas directement et sans ambiguïté du texte de la demande prioritaire et que par conséquent le droit de priorité doit être refusé au brevet européen EP 0 952 829.

La date à prendre en considération est donc celle de son dépôt, à savoir le 16 janvier 1998.

3. Révocation en vertu de l'article 100(a) CBE

3.1. Revendication 1

3.1.1. Défaut de nouveauté au regard de D₁

Rien ne permet de penser que la limite de 20 % constitue un véritable seuil responsable des propriétés particulières de la composition de fénofibrate, aussi cette caractéristique ne doit pas être prise en compte pour la définition de l'objet de l'invention.

En conséquence, puisque le document D₁ décrit des granulés à base de fénofibrate, chaque granulé comportant un noyau neutre (page 2, ligne 48), ledit noyau neutre pouvant être un cristal de saccharose recouvert d'amidon, donc un support inerte hydrosoluble, ledit noyau neutre étant recouvert d'une couche à base de fénofibrate dont les dimensions sont de préférence de l'ordre de 10 µm, donc du fénofibrate présentant une taille inférieure à 20 µm (page 2, lignes 48-49), la couche de fénofibrate comprenant également de la PVP polymère hydrophile (page 3, Exemple de formulation), il reprend par conséquent l'ensemble des éléments de la revendication 1.

La revendication 1 est donc dépourvue de nouveauté au regard de D₁.

3.1.2. Défaut d'activité inventive au regard de D₁ et D₆ pris en combinaison

L'état antérieur de la technique le plus proche est D₁ puisque ce document est relatif à une formulation galénique ayant une structure identique à celle de la composition revendiquée.

Par rapport à ce document, le problème technique à résoudre est d'améliorer la biodisponibilité du fénofibrate donc son profil de dissolution.

La solution proposée par l'invention est un granulé spécifique comprenant selon la revendication 1 :

- a) un support inerte hydrosoluble recouvert d'au moins une couche contenant le fénofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à 20 µm, un polymère hydrophile et éventuellement un tensioactif ; ledit polymère hydrophile représentant au moins 20 % en poids du poids de l'élément a) ; et
- b) éventuellement une ou plusieurs phase(s) ou couche(s) externe(s).

Or, dans D₆, les exemples 10 et 21 décrivent des compositions de nifédipine montrant une biodisponibilité améliorée (Résumé + colonne 1, ligne 64) et qui contiennent de la polyvinyl pyrrolidone coprécipitée avec la nifédipine, ladite polyvinyl pyrrolidone représentant 30 % en poids du total.

Ainsi, il aurait été évident pour l'homme du métier qui souhaite améliorer la biodisponibilité du fénofibrate et qui connaît de D₁ des structures ayant de faibles taux de polyvinyl pyrrolidone, d'augmenter la quantité de polyvinyl pyrrolidone comme divulgué à partir de l'enseignement de D₆, pour avoir une formulation à libération immédiate, arrivant ainsi à l'invention sans faire preuve d'activité inventive.

Par ailleurs, les formulations décrites dans D₆ contiennent également du laurylsulfate (colonne 2, lignes 29-30 et exemple 4), privant également d'activité inventive des compositions revendiquées qui contiennent un tensioactif.

3.1.3. Défaut d'activité inventive au regard de D₁ et D₇ pris en combinaison

Partant de D₁, l'homme du métier qui cherche à préparer des compositions à libération immédiate contenant au moins 20 % d'un polymère hydrophile, notamment de la polyvinyl pyrrolidone, appliquerait l'enseignement de D₇ qui décrit des formulations pharmaceutiques à libération immédiate préparées par pulvérisation sur des granulés neutres d'une solution de principe actif + PVP + solvant dans un courant d'air chaud afin d'obtenir des granulés enrobés

de principe actif de façon parfaitement homogène (page 6, lignes 55-57) ; les granulés neutres sont à base de lactose (page 6, ligne 57) et les taux de PVP sont compris entre 70 et 79 % (tableau 1, page 8) pour la progestérone et égale à au moins 45 % pour le fénofibrate (page 19, lignes 10-15, tableau lignes 10-15).

Ainsi, l'homme du métier arriverait à l'objet de la revendication 1 sans faire preuve d'activité inventive.

3.1.4. Défaut d'activité inventive au regard de D₁ et D₈ pris en combinaison

D₈ enseigne des préparations pharmaceutiques comprenant du fénofibrate et présentant une dissolution améliorée, amélioration de dissolution qui est liée soit à la taille des particules, soit à la présence de tensioactif, soit à celle d'un agent désintégrant (pages 131-132).

La polyvinyl pyrrolidone peut être utilisée en association avec le sodium laurylsulfate (pages 133-136) ; le sodium laurylsulfate améliore la dissolution des compositions, notamment lorsqu'il est utilisé en association avec du fénofibrate micronisé (figure 2a).

Bien que D₈ enseigne que la vitesse de désintégration maximale est dans la fourchette de 3 à 5 % de PVP, et que l'augmentation des quantités de polymères n'apportent pas d'effets bénéfiques, aucun enseignement contraire ne ressort de D₈ qui pourrait éloigner l'homme du métier de tester des concentrations d'au moins 20 %, concentrations qui permettraient donc d'obtenir un résultat tout à fait attendu.

En conséquence, la revendication 1 est dépourvue d'activité inventive au regard des documents D₁ et D₈ pris en combinaison.

3.1.5. Défaut d'activité inventive au regard des documents D₁ et D₁₁ pris en combinaison

D₁₁ qui est considéré comme un ouvrage de référence dans l'industrie pharmaceutique et fait donc partie des connaissances générales de l'homme du métier, indique page 392, paragraphe 7, ligne 14 :

"Povidone (PVP) is used as a solubilizer in oral and pharmaceutical formulations and has been shown to enhance dissolution of poorly soluble drugs from solid-dosage forms (...) The solubility of poorly soluble drugs may be increased by mixing with povidone (PVP)"

De ce fait, face au problème technique consistant à vouloir augmenter la solubilité d'un principe actif faiblement soluble comme le fénofibrate, l'homme du métier aurait nécessairement et de façon naturelle cherché à augmenter la proportion d'agent responsable de l'amélioration de la solubilité du fénofibrate, donc d'augmenter en particulier celle de la PVP, excipient connu de l'homme du métier pour cette faculté.

Il n'y a donc aucune preuve d'activité inventive à modifier de la sorte la composition connue de D₁ pour aboutir à l'objet revendiqué.

La revendication 1 est donc dépourvue d'activité inventive au regard de D₁ et D₁₁ pris en combinaison.

3.1.6. Défaut d'activité inventive pour vaste portée

La revendication 1 vise à protéger des compositions de fénofibrate à libération immédiate comprenant comme caractéristique essentielle un polymère hydrophile, le polymère hydrophile étant défini dans la description page 3, ligne 5, paragraphe [0026].

Ce polymère hydrophile doit représenter au moins 20 % en poids de a).

Or, le seul exemple du brevet concerne la polyvinyl pyrrolidone en une concentration de 31,6 %.

La présence des polymères hydrophiles dans ces concentrations particulières permet d'obtenir une meilleure biodisponibilité du produit.

Puisque c'est l'effet technique qui est mis en avant pour justifier l'activité inventive, on ne peut raisonnablement penser que cet effet technique puisse être obtenu avec pratiquement tous les composés hydrophiles tels qu'ils sont décrits dans la description et ce systématiquement à une concentration d'au moins 20 %.

Le fait que le titulaire ait montré que la polyvinyl pyrrolidone à 31,6 % augmentait la biodisponibilité du fénofibrate, ne serait être considéré comme une preuve suffisante qui permettrait de conclure que pratiquement tous les composés hydrophiles utilisés dans une concentration d'au moins 20 % puissent avoir cette activité. De surcroît, comme nous l'avons écrit précédemment, rien ne permet de penser que la limite de 20 % constitue un véritable seuil responsable d'une rupture des propriétés de la composition de fénofibrate, et ceci d'autant moins qu'elle se situe à mi-chemin entre la première limite de 10 % énoncée dans le document de priorité et la seule valeur exemplifiée dans le brevet, à savoir 31,6 %.

3.2. Revendication 2

Cette revendication dépendante de la revendication 1 elle-même dépourvue d'activité inventive, précise que la dimension particulière est inférieure ou égale à 10 µm.

Cette caractéristique que l'on retrouve dans les documents D₁ et D₃ ne suffit pas à conférer une activité inventive à la revendication 2 dans la mesure où l'homme du métier sait que plus les tailles de particules sont faibles, meilleure est la surface de contact avec l'eau, donc meilleure est la dissolution.

3.3. Revendication 3

Cette revendication dépendante des revendications 1 et 2 dépourvues d'activité inventive, précise que le polymère hydrophile est choisi parmi les différents polymères hydrophiles couramment utilisés dans le domaine pharmaceutique. Ces polymères sont cités par exemple dans D₄ et D₅ (page 6, lignes 6-12) et font partie des connaissances générales de l'homme du métier, privant cette revendication d'activité inventive pour les raisons énoncées précédemment.

3.4. Revendication 4

Cette revendication dépendante de la revendication 3 dépourvue d'activité inventive, concerne un polymère hydrophile particulier et est donc dépourvue d'activité inventive pour les mêmes raisons que la revendication 3.

3.5. Revendication 5

Cette revendication dépend des revendications 1 à 4 dépourvues d'activité inventive.

La présence et le rôle des tensioactifs sont connus des documents D₃ et D₆ et cette caractéristique ne suffit donc pas à conférer une activité inventive à la revendication 5.

3.6. Revendication 6

Cette revendication dépendante de la revendication 5 dépourvues d'activité inventive, précise les types de tensioactifs choisis. Elle est dépourvue d'activité inventive pour les mêmes raisons que la revendication 5, dans la mesure où les tensioactifs cités et leur utilisation relèvent des connaissances générales de l'homme du métier.

3.7. Revendication 7

Cette revendication dépendante des revendications 5 et 6 dépourvues d'activité inventive, est relative à des compositions dans lesquelles le fénofibrate et le tensioactif sont co-micronisés. Cette caractéristique qui est divulguée en totalité dans le document D₃ ne confère par conséquent pas d'activité inventive à cette revendication.

3.8. Revendication 8

Cette revendication dépendante de la revendication 7 dépourvue d'activité inventive, précise que le tensio-actif est le laurylsulfate de sodium couramment utilisé dans les documents de l'état antéricur de la technique (D₁, D₃ ...). Cette revendication est donc dépourvue d'activité inventive pour les mêmes raisons que la revendication 7.

3.9. Revendication 9

Cette revendication dépendante des revendications 1 à 8 dépourvues d'activité inventive, précise que le support inerte hydrosoluble est un dérivé de sucre, de l'amidon hydrolysé ou leur mélange. Ces supports inertes particuliers sont soit décrits dans D₁ et dans D₄, soit relèvent des connaissances générales de l'homme du métier. Par conséquent, cette caractéristique ne confère pas d'activité inventive à la revendication 9.

3.10. Revendication 10

Cette revendication dépendante des revendications 1 à 9 dépourvues d'activité inventive, est dépourvue d'activité inventive selon le même raisonnement que pour la revendication 9.

3.11. Revendication 11

Cette revendication dépendante des revendications 1 à 10 dépourvues d'activité inventive, précise que le support inerte hydrosoluble a une taille comprise entre 50 et 500 µm. Il est connu de D₁ que les supports neutres peuvent avoir une dimension de 300 µm de diamètre, valeur qui est comprise dans le domaine revendiqué. Le domaine particulier revendiqué ne conférant aucun effet inattendu, la revendication 11 est dépourvue d'activité inventive.

3.12. Revendication 12

Cette revendication dépendante des revendications 1 à 11 dépourvues d'activité inventive, précise le rapport pondéral cénofibrate-polymère hydrophile. Aucune donnée dans le brevet ne suggère que ces rapports pondéraux soient particulièrement avantageux dans la mesure où ils sont compris dans les rapports pondéraux divulgués dans les documents de l'état antérieur de la technique. Par conséquent, la revendication 12 est dépourvue d'activité inventive.

3.13. Revendication 13

Cette revendication dépendante des revendications 1 à 12 dépourvues d'activité inventive, est elle-même dépourvue d'activité inventive pour les mêmes raisons que la revendication 12.

3.14. Revendication 14

Cette revendication dépendante des revendications 1 à 13 dépourvues d'activité inventive, est elle-même dépourvue d'activité inventive pour les mêmes raisons que les revendications 12 et 13.

3.15. Revendication 15

Cette revendication dépendante de la revendication 14 dépourvue d'activité inventive, est elle-même dépourvue d'activité inventive pour les mêmes raisons que la revendication 14.

3.16. Revendication 16

Cette revendication dépendante des revendications 1 à 16 dépourvues d'activité inventive, précise que le polymère hydrophile est présent en plus de 25 % en poids. Aucun résultat ne montre que ce domaine est particulièrement avantageux par rapport au domaine divulgué dans D₇. Par conséquent, cette revendication est également dépourvue d'activité inventive.

3.17. Revendications 21 à 24

Ces revendications dépendantes de revendications qui sont dépourvues d'activité inventive, ne contiennent pas de caractéristiques qui puissent leur conférer une activité inventive.

3.18. Revendication 25

Cette revendication est dépendante des revendications 1 à 24 dépourvues d'activité inventive.

La caractéristique additionnelle est divulguée dans D₃ dont la figure 1 montre qu'au bout de 20 min avec une concentration en laurylsulfate de 5,5 % en poids, environ 95 % de fénofibrate sont dissous. Par conséquent, la cinétique de dissolution est d'au moins 50 % en 20 min et 75 % en 30 min. Il en résulte donc que les exigences sur des temps plus courts sont également remplies et par conséquent cette caractéristique ne confère pas d'activité inventive à la revendication 25.

3.19. Revendications 26 et 27

Ces revendications dépendantes des revendications 1 à 25 dépourvues d'activité inventive, comprennent des caractéristiques supplémentaires qui font partie des connaissances techniques générales de l'homme du métier et ne confèrent par conséquent aucune activité inventive à ces revendications.

3.20. Revendication 28

C'est une revendication indépendante.

Elle vise à protéger un procédé de fabrication de la composition pharmaceutique selon l'invention. D₇ décrit un procédé qui comprend la préparation d'un suspension de principe actif dans une solution de polymères hydrophiles, l'application de la suspension de l'étape a) sur un support inerte hydrosoluble, le principe actif pouvant être du fénofibrate (D₇, page 6, lignes 54-57).

Pour l'homme du métier qui connaît de D₁ et D₃ la possibilité d'utiliser du fénofibrate micronisé et qui cherche à améliorer sa solubilité, il aurait été évident d'appliquer le procédé décrit dans D₇ au fénofibrate micronisé arrivant ainsi à l'invention sans faire preuve d'activité inventive.

3.21. Revendications 29 et 30

Ces revendications dépendantes de la revendication 28 dépourvues d'activité inventive, ajoutent des caractéristiques qui relèvent des connaissances générales de l'homme du métier et ne confèrent par conséquent aucune activité inventive à ces revendications.

4. Révocation en vertu de l'article 100(b) CBE

Le brevet EP 0 952 829 ne divulgue qu'un exemple de réalisation, à savoir une composition comprenant 31,6 % de PVP. Une telle divulgation est normalement suffisante lorsqu'elle permet à l'homme du métier d'exécuter l'invention dans toute sa portée. Or, en la présente espèce, l'homme du métier ne peut pas mettre en œuvre tous les modes de réalisation couverts par la caractéristique "au moins 20 % de polymère hydrophile" sans que cela ne nécessite de sa part des efforts excessifs pour trouver le pourcentage adéquat pour chaque polymère hydrophile.

Par ailleurs, le libellé de la revendication 1 suggère que l'on pourrait avoir des quantités tellement importantes de polymère hydrophile que les compositions seraient certainement inaptes à permettre une libération immédiate du fénofibrate. Or, à la lecture de l'ensemble du

brevet, il semble qu'une composition ne puisse pas contenir plus de 60 % de polymère hydrophilc, valeur maximale spécifiquement revendiquée dans la revendication 17 au-delà de laquelle les compositions seraient inaptes à améliorer la biodisponibilité du fénofibrate.

5. Conclusions

Au vu de des documents D₁ à D₁₁, le brevet EP 0 952 829 ne satisfait pas aux exigences des articles 54, 56 et 83 CBE et doit être révoqué en totalité.

Si la division d'opposition envisageait de ne pas faire droit à la requête de l'opposante, il est requis à titre subsidiaire la tenue d'une procédure orale en vertu de l'article 116 CBE.

D₁₄

Handbook of
PHARMACEUTICAL
EXCIPIENTS

Second Edition

Edited by
Ainley Wade and Paul J Weller

American Pharmaceutical Association
Washington

1994

The Pharmaceutical Press
London

© Copyright 1986, 1994 by the American Pharmaceutical Association, 2215 Constitution Avenue NW, Washington, DC 20037-2985, USA, and The Pharmaceutical Press, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1 Lambeth High Street, London, SE1 7JN, England.

A catalogue record for this book is available from the British Library.

Library of Congress Catalog Card Number: 94-79492.

International Standard Book Number (ISBN) in the UK: 0 85369 305 6
International Standard Book Number (ISBN) in the USA: 0 91730 66 8

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage or retrieval system, without prior written permission from the joint publishers.

Typeset in Great Britain by Alden Multimedia, Northampton.
Printed and bound in Great Britain by

Povidone

1. Nonproprietary Names

BP: Povidone
PhEur: Polyvidonum
USP: Povidone

2. Synonyms

E1201; *Kollidon*; *Plasdone*; poly[1-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)ethylene]; polyvidone; polyvinylpyrrolidone; PVP; 1-vinyl-2-pyrrolidinone polymer.

3. Chemical Name and CAS Registry Number

1-Ethylene-2-pyrrolidinone homopolymer
[9003-39-8]

4. Empirical Formula Molecular Weight

(C₆H₉NO)_n 2500-3 000 000

The USP XXII (Suppl 9) describes povidone as a synthetic polymer consisting essentially of linear 1-vinyl-2-pyrrolidinone groups, the degree of polymerization of which results in polymers of various molecular weights. It is characterized by its viscosity in aqueous solution, relative to that of water, expressed as a K-value, ranging from 10-120. The K-value is calculated using Fikentscher's equation⁽¹⁾ shown below:

$$\log z = c \left(\frac{75k^2}{1 + 1.5kc} \right) + k$$

where *z* is the relative viscosity of the solution of concentration *c*, *k* is the K-value $\times 10^{-3}$, and *c* is the concentration in % w/v. Alternatively, the K-value may be determined from the following equation:

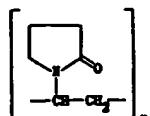
$$K - \text{value} = \frac{\sqrt{300c \log z + (c + 1.5c \log z)^2 + 1.5}}{0.15c + 0.03c^2}$$

where *z* is the relative viscosity of the solution of concentration *c*, *k* is the K-value $\times 10^{-3}$, and *c* is the concentration in % w/v. Approximate molecular weights for different povidone grades are shown below:

K-value	Approximate molecular weight
12	2500
15	8000
17	10 000
25	30 000
30	50 000
60	400 000
90	1 000 000
120	3 000 000

See also Section 8.

5. Structural Formula



6. Functional Category

Suspending agent; tablet binder.

7. Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Although povidone is used in a variety of pharmaceutical formulations it is primarily used in solid dosage forms. In tabletting, povidone solutions are used as binders in wet granulation processes. Povidone is also added to powder blends in the dry form and granulated *in situ* by the addition of water, alcohol or hydroalcoholic solutions. Povidone solutions may also be used as coating agents.

Povidone is additionally used as a suspending, stabilizing or viscosity-increasing agent in a number of topical and oral suspensions and solutions. The solubility of a number of poorly soluble active drugs may be increased by mixing with povidone.

Special grades of pyrogen free povidone are available and have been used in parenteral formulations, see Section 14.

Use	Concentration (%)
Carrier for drugs	10-25
Dispersing agent	up to 5
Eye-drops	2-10
Suspending agent	up to 5
Tablet binder, tablet diluent, or coating agent	0.5-5

8. Description

Povidone is a fine, white to creamy-white colored, odorless or almost odorless, hygroscopic powder. Povidones with K-values equal to or lower than 30 are manufactured by spray-drying and exist as spheres. Povidone K-90 and higher K-value povidones are manufactured by drum drying and exist as plates.

9. Pharmacopeial Specifications

Test	PhEur 1990	USP XXII (Suppl 9)
Identification	+	+
pH	—	3.0-7.0
Appearance of solution	+	—
Water	$\leq 5.0\%$	$\leq 5.0\%$
Residue on ignition	—	$\leq 0.1\%$
Sulfated ash	$\leq 0.1\%$	—
Lead	—	$\leq 10 \text{ ppm}$
Heavy metals	$\leq 10 \text{ ppm}$	—
Aldehydes	$\leq 0.2\%$	$\leq 0.2\%$
Hydrazine	—	$\leq 1 \text{ ppm}$
Vinylpyrrolidone	$\leq 0.2\%$	$\leq 0.2\%$
K-value		
≤ 15	85.0-115.0%	85.0-115.0%
> 15	90.0-108.0%	90.0-108.0%
Nitrogen content	11.5-12.8%	11.5-12.8%

10. Typical Properties

Acidity/alkalinity:

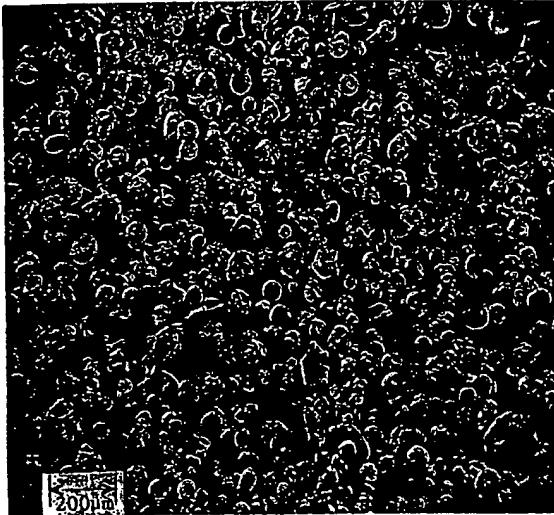
pH = 3.0-7.0 (5% w/v aqueous solution)

Compressibility: see HPE Data.

Density: 1.17-1.18 g/cm³

SEM: 1

Excipient: Povidone K-15 (*Plasdone K-15*)
Manufacturer: ISP
Lot No.: 82A-1
Magnification: 60x
Voltage: 5 kV



SEM: 3

Excipient: Povidone K-26/28 (*Plasdone K-26/28*)
Manufacturer: ISP
Lot No.: 82A-2
Magnification: 60x
Voltage: 5 kV



SEM: 2

Excipient: Povidone K-15 (*Plasdone K-15*)
Manufacturer: ISP
Lot No.: 82A-1
Magnification: 600x
Voltage: 5 kV



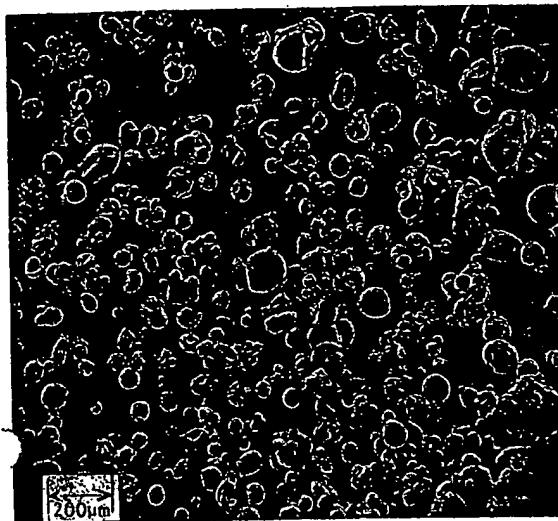
SEM: 4

Excipient: Povidone K-26/28 (*Plasdone K-26/28*)
Manufacturer: ISP
Lot No.: 82A-2
Magnification: 600x
Voltage: 10 kV



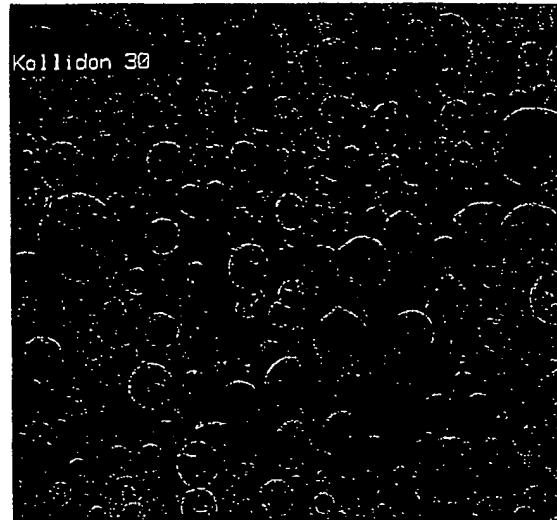
SEM: 5

Excipient: Povidone K-30 (*Plasdone K-30*)
Manufacturer: ISP
Lot No.: 82A-4
Magnification: 60x
Voltage: 10 kV



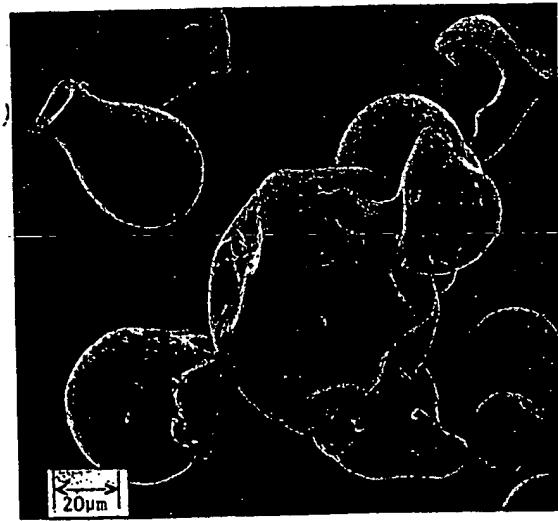
SEM: 7

Excipient: Povidone K-30 (*Kollidon K-30*)
Manufacturer: BASF Corporation
Magnification: 60x
Voltage: 2 kV



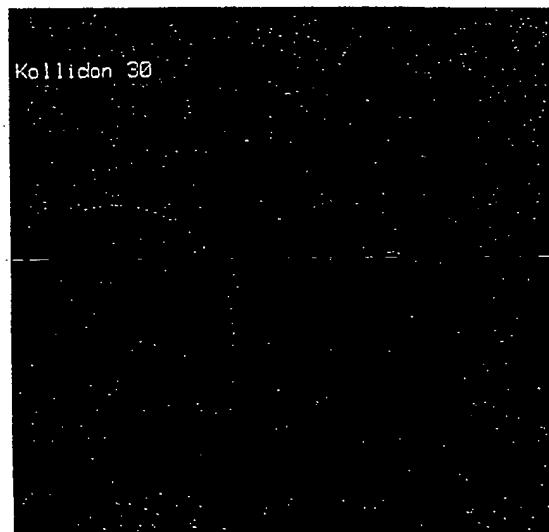
SEM: 6

Excipient: Povidone K-30 (*Plasdone K-30*)
Manufacturer: ISP
Lot No.: 82A-4
Magnification: 600x
Voltage: 10 kV



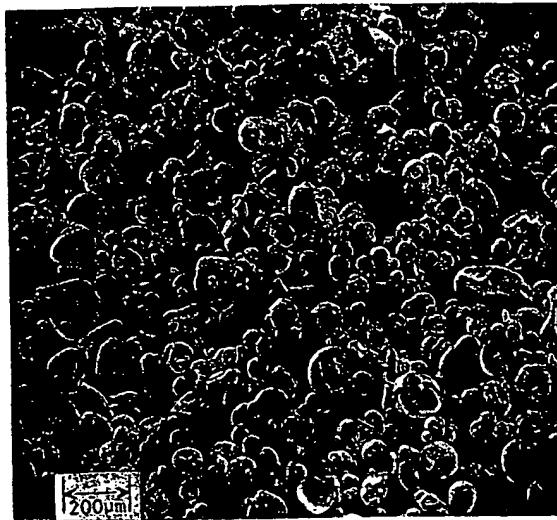
SEM: 8

Excipient: Povidone K-30 (*Kollidon K-30*)
Manufacturer: BASF Corporation
Magnification: 600x
Voltage: 5 kV



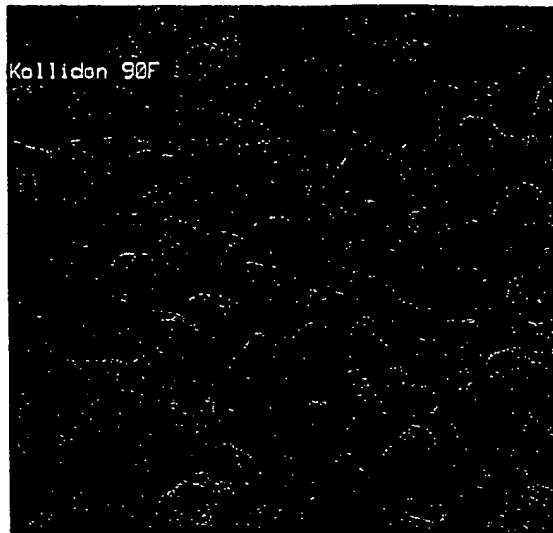
SEM: 9

Excipient: Povidone K-29/32 (*Plasdone K-29/32*)
Manufacturer: ISP
Lot No.: 82A-3
Magnification: 60x
Voltage: 5 kV



SEM: 11

Excipient: Povidone K-90F (*Kollidon K-90F*)
Manufacturer: BASF Corporation
Magnification: 60x
Voltage: 5 kV



SEM: 10

Excipient: Povidone K-29/32 (*Plasdone K-29/32*)
Manufacturer: ISP
Lot No.: 82A-3
Magnification: 600x
Voltage: 10 kV



SEM: 12

Excipient: Povidone K-90F (*Kollidon K-90F*)
Manufacturer: BASF Corporation
Magnification: 600x
Voltage: 5 kV



Density (bulk):
 0.44 g/cm³ for *Kollidon* 25;
 0.11-0.25 g/cm³ for *Kollidon* 90;
 0.31 g/cm³ for *Plasdone* K-30.

See also HPE Data.

Density (tapped):

0.53 g/cm³ for *Kollidon* 25;
 0.40 g/cm³ for *Plasdone* K-30.

See also HPE Data.

Flowability: see HPE Data.

Hygroscopicity: povidone is very hygroscopic, significant amounts of moisture being absorbed at low relative humidities. *See* HPE data.

Melting point: softens at 150°C

Particle size distribution: 90% > 50 µm, 50%, > 100 µm, 5% > 200 µm in size for *Kollidon* 25/30; 90% > 200 µm, 95% > 250 µm in size for *Kollidon* 90.⁽²⁾

Solubility: freely soluble in acids, chloroform, ethanol, ketones, methanol and water; practically insoluble in ether, hydrocarbons and mineral oil. In water the concentration of a solution is limited only by the viscosity of the resulting solution which is a function of the K-value. *See also* HPE Data.

Viscosity (dynamic): the viscosity of aqueous povidone solutions depends on both the concentration and molecular weight of the polymer employed, *see* Fig. 1. *See also* Tables I and II.⁽²⁾

Table I: Dynamic viscosity of 10% w/v aqueous povidone (*Kollidon*) solutions at 20°C.⁽²⁾

Grade	Dynamic viscosity (mPa s)
K-11/14	1.3-2.3
K-16/18	1.5-3.5
K-24/27	3.5-5.5
K-28/32	5.5-8.5
K-85/95	300-700

Table II: Dynamic viscosity of 5% w/v povidone (*Kollidon*) solutions in ethanol and propan-2-ol at 25°C.⁽²⁾

Grade	Dynamic viscosity (mPa s)		
	Ethanol	Propan-2-ol	
K-12PF	1.4	2.7	
K-17PF	1.9	3.1	
K-25	2.7	4.7	
K-30	3.4	5.8	
K-90	53.0	90.0	

HPE Laboratory Project Data			
	Method	Lab #	Results
Average flow rate			
Povidone K-15	FLO-1	14	20 g/s
Povidone K-29/32	FLO-1	14	16 g/s
Povidone K-30	FLO-1	14	Poor flow
Bulk/tap density			
Povidone K-15	BTD-1	1	B: 0.467 g/cm ³ T: 0.568 g/cm ³
Povidone K-15	BTD-7	14	B: 0.490 g/cm ³ T: 0.570 g/cm ³
Povidone K-29/32	BTD-1	1	B: 0.368 g/cm ³ T: 0.472 g/cm ³
Povidone K-29/32	BTD-7	14	B: 0.400 g/cm ³ T: 0.479 g/cm ³

Continued

HPE Laboratory Project Data			
	Method	Lab #	Results
Povidone K-30	BTD-1	1	B: 0.316 g/cm ³ T: 0.410 g/cm ³
Povidone K-30	BTD-7	14	B: 0.350 g/cm ³ T: 0.420 g/cm ³
Compressibility			
Povidone K-15	COM-4,5,6	29	See Fig. 2 (a)
Povidone K-29/32	COM-4,5,6	20	See Fig. 3 (b)
Povidone K-29/32	COM-7	12	See Fig. 4 (c)
Povidone K-30	COM-4,5,6	29	See Fig. 5 (d)
Moisture content			
Povidone K-15	MC-3	1	5.31%
Povidone K-29/32	MC-3	1	4.43%
Povidone K-26/28	MC-15	15	4.50%
Povidone K-30	MC-3	1	3.36%
Povidone USP	EMC-1	15	See Fig. 6
Povidone K-15	SDI-2	26	See Fig. 7 (a)
Povidone K-29/32	SDI-2	26	See Fig. 8 (c)
Povidone K-30	SDI-2	26	See Fig. 9 (d)
Solubility for povidone K-15			
Ethanol (95%)	SOL-2	1	1 g/mL
n-Hexane	SOL-1	1	0.012 mg/mL
Water	SOL-2	1	1 g/mL
Solubility for povidone K-29/32			
Ethanol (95%)	SOL-2	1	1 g/mL
n-Hexane	SOL-1	1	0.016 mg/mL
Water	SOL-2	1	1 g/mL
Solubility for povidone K-30			
Ethanol (95%)	SOL-2	1	1 g/mL
n-Hexane	SOL-1	1	0.010 mg/mL
Water	SOL-2	1	1 g/mL

Supplier:

- ISP (*Plasdone* K-15, Lot No.: G-453);
- ISP (*Plasdone* K-29/32, Lot No.: G-90920B-79);
- ISP (*Plasdone* K-29/32, Lot No.: G-90920B-76);
- ISP (*Plasdone* K-30, Lot No.: G-80905A-105).

All other samples ISP (*Plasdone*, unspecified lot number).

11. Stability and Storage Conditions

Povidone darkens to some extent on heating at 150°C, with a reduction in aqueous solubility. It is stable to a short cycle of heat exposure around 110-130°C; steam sterilization of an aqueous solution does not alter its properties. Aqueous solutions are susceptible to mold growth and consequently require the addition of suitable preservatives.

Povidone may be stored under ordinary conditions without undergoing decomposition or degradation. However, since the powder is hygroscopic, it should be stored in an airtight container in a cool, dry, place.

12. Incompatibilities

Povidone is compatible in solution with a wide range of inorganic salts, natural and synthetic resins and other chemicals. It forms molecular adducts in solution with sulfathiazole, sodium salicylate, salicylic acid, phenobarbital, tannin and other compounds, *see* Section 19. The efficacy of some preservatives, e.g. thimerosal, may be adversely affected by the formation of complexes with povidone.

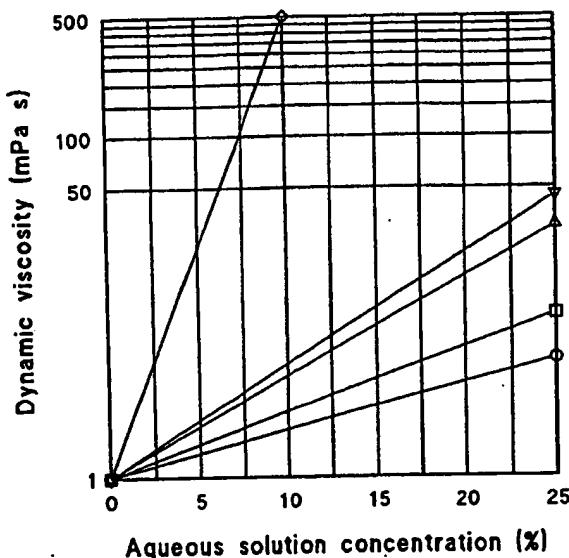


Fig. 1: Dynamic viscosity of various grades of povidone (Kollidon) in water at 25°C.⁽²⁾
 ○ Kollidon K-12PF
 □ Kollidon K-17PF
 △ Kollidon K-25
 ▽ Kollidon K-30
 ◇ Kollidon K-90

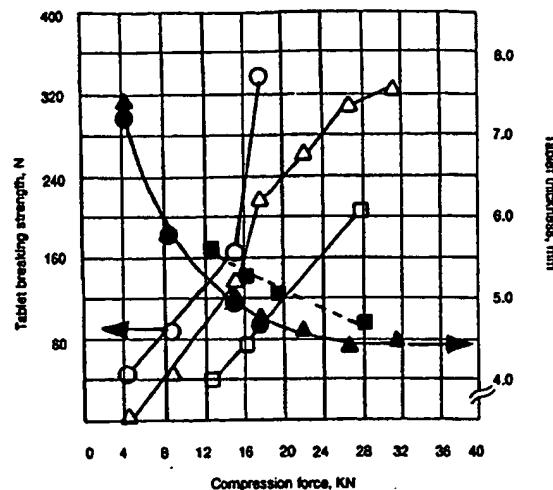


Fig. 3: Compression characteristics of povidone K-29/32 (Plasdone K-29/32).
 ○● Unlubricated, Carver laboratory press (COM-5)
 △▲ Lubricated, Carver laboratory press (COM-6)
 □■ Lubricated, instrumented Stokes model F-single punch press (COM-4)

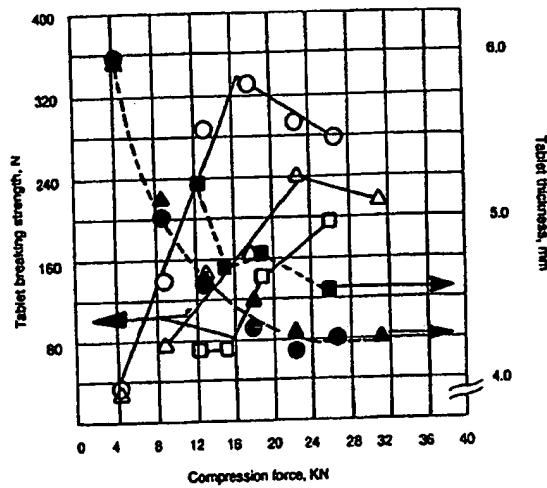


Fig. 2: Compression characteristics of povidone K-15 (Plasdone K-15).
 ○● Unlubricated, Carver laboratory press (COM-5)
 △▲ Lubricated, Carver laboratory press (COM-6)
 □■ Lubricated, instrumented Stokes model F-single punch press (COM-4)

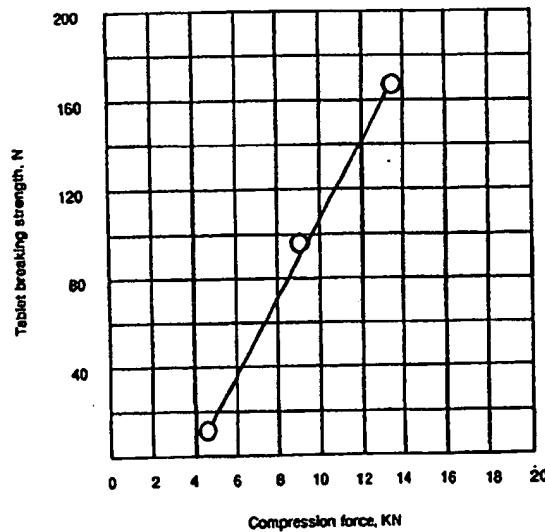


Fig. 4: Compression characteristics of povidone K-29/32 (Plasdone K-29/32).
 Tablet weight: 500 mg

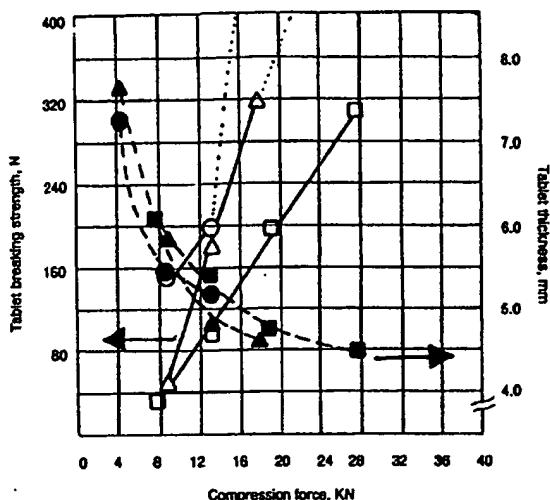


Fig. 5: Compression characteristics of povidone K-30 (*Plasdone K-30*).
 ○● Unlubricated, Carver laboratory press (COM-5)
 △▲ Lubricated, Carver laboratory press (COM-6)
 □■ Lubricated, instrumented Stokes model F-single punch press (COM-4)

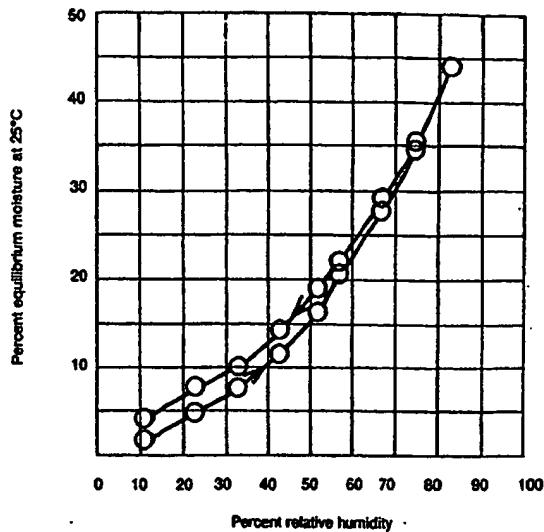


Fig. 7: Sorption-desorption isotherm of povidone K-15 (*Plasdone K-15*).

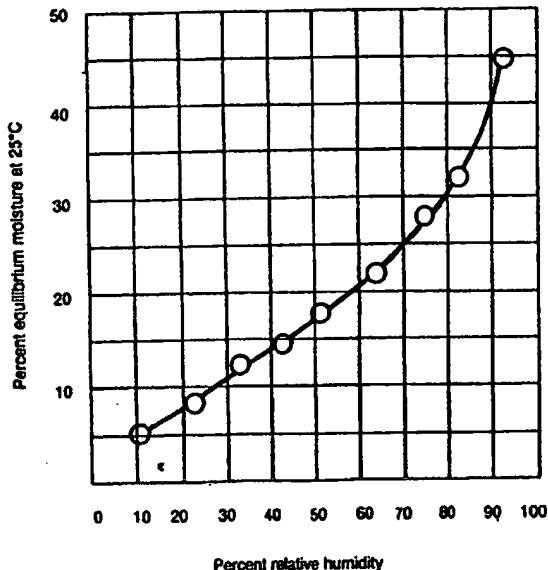


Fig. 6: Equilibrium moisture content of povidone (*Plasdone*).⁽³⁾

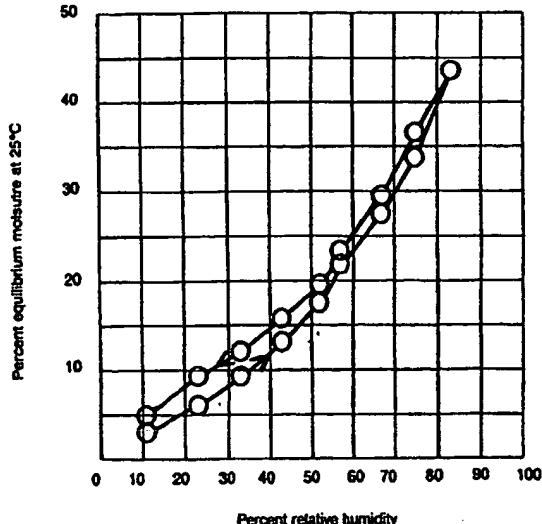


Fig. 8: Sorption-desorption isotherm of povidone K-29/32 (*Plasdone K-29/32*).

13. Method of Manufacture

Povidone is manufactured by the Reppe process. Acetylene and formaldehyde are reacted in the presence of a highly active copper acetylidyne catalyst to form butynediol which is hydrogenated to butanediol and then cyclodehydrogenated to form

butyrolactone. Pyrrolidone is produced by reacting butyrolactone with ammonia. This is followed by a vinylation reaction in which pyrrolidone and acetylene are reacted under pressure. The monomer, vinylpyrrolidone, is then polymerized in the presence of a combination of catalysts to produce povidone.

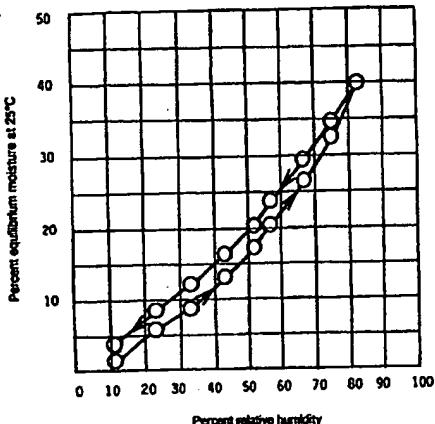


Fig. 9: Sorption-desorption isotherm of povidone K-30 (Plasdone K-30).

14. Safety

Povidone has been used in pharmaceutical formulations for many years, being first used in the 1940s as a plasma expander, although it has now been superseded for this purpose by dextran.⁽⁴⁾

Povidone is widely used as an excipient, particularly in oral tablets and solutions. When consumed orally, povidone may be regarded as essentially nontoxic since it is not absorbed from the gastrointestinal tract or mucous membranes.⁽⁴⁾ Povidone additionally has no irritant effect on the skin and causes no sensitization.

Reports of adverse reactions to povidone primarily concern the formation of subcutaneous granulomas at the injection site of intramuscular injections formulated with povidone.⁽⁵⁾ Evidence also exists that povidone may accumulate in the organs of the body following intramuscular injection.⁽⁶⁾ A temporary acceptable daily intake for povidone has been set by the WHO at up to 25 mg/kg body-weight.⁽⁷⁾

LD₅₀ (mouse, IP): 12 g/kg⁽⁸⁾

LD₅₀ (mouse, IV): > 11 g/kg

LD₅₀ (rat, oral): 8.25 g/kg

15. Handling Precautions

Observe normal precautions appropriate to the circumstances and quantity of material handled. Eye protection, gloves and a dust mask are recommended.

16. Regulatory Status

Accepted in Europe as a food additive in certain applications. Included in the FDA Inactive Ingredients Guide (IM and IV injections, ophthalmic preparations, oral capsules, suspensions and tablets, topical and vaginal preparations). Included in nonparenteral medicines licensed in the UK.

17. Pharmacopeias

Br, Cz, Eur, Fr, Ger, Hung, Ind, It, Jpn, Mex, Neth, Rom, Swiss and US.

18. Related Substances

Crospovidone.

19. Comments

The molecular adduct formation properties of povidone may be used advantageously in solutions, slow release solid dosage forms and parenteral formulations. Perhaps the best known example of povidone complex formation is povidone-iodine which is used as a topical disinfectant.

For accurate standardization of solutions the water content of the solid povidone must be determined before use and taken into account for any calculations.

20. Specific References

1. Fikentscher H, Herrle K. Polyvinylpyrrolidone. *Modern Plastics* 1945; 23(3): 157-161, 212, 214, 216, 218.
2. BASF Corporation. Technical literature: *Kollidon* grades, polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry, 1990.
3. Callahan JC, Cleary GW, Elefant M, Kaplan G, Kensler T, Nash RA. Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients. *Drug Dev Ind Pharm* 1982; 8: 355-369.
4. Wessel W, Schoog M, Winkler E. Polyvinylpyrrolidone (PVP), its diagnostic, therapeutic and technical application and consequences thereof. *Arzneimittelforschung* 1971; 21: 1468-1482.
5. Hizawa K, Otsuka H, Inaba H, Izumi K, Nakanishi S. Subcutaneous pseudosarcomatous polyvinylpyrrolidone granuloma. *Am J Surg Path* 1984; 8: 393-398.
6. Christensen M, Johansen P, Hau C. Storage of polyvinylpyrrolidone (PVP) in tissues following long-term treatment with a PVP containing vasopressin preparation. *Acta Med Scand* 1978; 204: 295-298.
7. FAO/WHO. Evaluation of certain food additives and contaminants. Twenty-seventh report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives. *Tech Rep Ser Wld Hlth Org* 1983; No. 696.
8. Sweet DV, editor. *Registry of toxic effects of chemical substances*. Cincinnati: US Department of Health, 1987.

21. General References

Adeyeye CM, Barabas E. Povidone. In: Brittain HG, editor. *Analytical profiles of drug substances and excipients*, volume 22. San Diego: Academic Press Inc, 1993: 555-685.

Horn D, Ditter W. Chromatographic study of interactions between polyvinylpyrrolidone and drugs. *J Pharm Sci* 1982; 71: 1021-1026.

Hsiao CH, Rhodes HJ, Blake MI. Fluorescent probe study of sulfonamide binding to povidone. *J Pharm Sci* 1977; 66: 1157-1159.

ISP. Technical literature: tabletting with *Plasdone*, povidone USP, 1986.

Jager KF, Bauer KH. Polymer blends from PVP as a means to optimize properties of fluidized bed granulates and tablets. *Acta Pharm Technol* 1984; 30(1): 85-92.

Plaizier-Vercammen JA, DeNève RE. Interaction of povidone with aromatic compounds III: thermodynamics of the binding equilibria and interaction forces in buffer solutions at varying pH values and varying dielectric constant. *J Pharm Sci* 1982; 71: 552-556.

Robinson BV, Sullivan FM, Borzelica JF, Schwartz SL. PVP: a critical review of the kinetics and toxicology of polyvinylpyrrolidone (povidone). Chelsea, MI: Lewis Publishers, 1990.

Shester E, Cheng KC. Drug-polyvinylpyrrolidone (PVP) dispersions. A differential scanning calorimetric study. *Int J Pharmaceutics* 1980; 6: 179-182.

Smolinske SC. *Handbook of food, drug, and cosmetic excipients*. Boca Raton, FL: CRC Press Inc, 1992: 303-305.

22. Authors

USA: WD Walkling.